

Pharmacotherapeutische Studien

über

das Hyoscin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl.
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

August Sohr,

Assistenzarzt der psychiatrischen Klinik.

Biblioth.
Academ.
Dorpat.

Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. E. Kraspin. -- Prof. Dr. B. Körber -- Prof. Dr. R. Kobert

Dorpat.

Druck von H. Luakmann's Buch- und Steindruckerei
1886.

52548

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Prof. Dr. R. Kobert.

Dorpat, den 8. October 1886.

Nr. 356.

Decan: Raehlmann.

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Dg8004

Indem ich vorliegende Arbeit der Oeffentlichkeit übergebe, sage ich allen meinen hochverehrten Lehrern an hiesiger Hochschule für die wissenschaftliche Ausbildung, welche sie mir während meiner Studienzeit geboten, den aufrichtigsten Dank.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Professor Dr. R. Kobert, der mir bei Abfassung dieser meiner Erstlingsarbeit in liebenswürdigster Weise mit Rath und That beigestanden hat.

Herrn Prof. Dr. H. Emminghaus, derzeit Professor der Psychiatrie in Freiburg, dessen Assistent zu sein ich während der letzten Zeit seines Wirkens hier in Dorpat die Ehre gehabt habe, bitte ich meinen tiefempfundenen, herzlichen Dank für das mir geschenkte Wohlwollen und die reichliche Anregung auf dem Gebiete der Psychiatrie und Nervenkrankheiten entgegenzunehmen.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. E. Kraepelin, danke ich für das freundliche Entgegenkommen und das mir geschenkte Vertrauen.

Inhaltsverzeichnis.

A. Chemischer Theil.	pag
I. Historisches	9
II. Darstellung	10
III. Chemischer Nachweis	13
IV. Verhalten im Organismus	14
B. Pharmacologischer Theil.	
I. Wirkung des Hyoscin's auf das Herz	17
1. Versuche an Fröschen	17
2. Versuche an Warmblütern	21
II. Wirkung auf die Gefässe	24
1. Versuche an Fröschen	25
2. Versuche an überlebenden Organen von Warmblütern	27
III. Wirkung auf das vasomotorische Centrum	29
IV. Wirkung auf den Puls	30
V. Wirkung auf die Respiration	32
VI. Wirkung auf die Speichelsecretion	33
VII. Wirkung auf die Darmbewegung	34
VIII. Wirkung auf die Pupille	34
IX. Wirkung auf das Rückenmark	36
X. Wirkung auf das Gehirn	37
C. Therapeutischer Theil.	
I. Wirkung auf gesunde Menschen	39
II. Wirkung auf Geisteskranke	43
III. Wirkung auf andere Kranke	49
D. Toxicologischer Theil	52
E. Résumé	54
F. Versuchsprotocolle	56
G. Litteraturverzeichniss	79
Thesen	80

A. Chemischer Theil.

I. Historisches.

Unter dem Namen mydriatische Solanaceenalkaloide faßt die Pharmacologie eine Reihe von Substanzen zusammen, welche bis vor wenigen Jahren die Namen führten: Atropin, Belladonnin, Daturin, Hyoscyamin, zu denen später auch noch Duboifin und Scopolein hinzukamen. Durch die eingehenden chemischen Versuche von Ladenburg¹⁾ und Ernst Schmidt²⁾ aber hat sich herausgestellt, daß mehrere derselben Gemische sind und daß nur Atropin und Hyoscyamin wirklich existiren, während Belladonnin, Daturin, Duboifin und Scopolein keine chemischen Individuen sind. Zu diesen beiden fand Ladenburg aber noch ein drittes natürliches hinzu, das Hyoscin, im Bilsenkraut und stellte noch eine Reihe halbkünstlicher dar, von denen ich nur das Oxytoluyltropein sive Homatropin nennen will. Eine ähnliche Base, das Benzoyltropein, hatte bereits Buchheim³⁾ dargestellt. Atropin und Hyoscyamin haben die gleiche Formel $C_{17}H_{23}NO_3$

1) Ladenburg: Die natürlich vorkommenden mydriat. Alkaloide. Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 206, 1881 pag. 274.

2) E. Schmidt: Ueber die Alkaloide der Belladonnawurzel und des Stechapfelsamens. J. Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 208. 1881, pag. 196

3) cf. Buchheim: Archiv f. exper. Patholog. und Pharmacol. Bd. V. pag. 463.

und die gleichen Spaltungsproducte, Tropasäure und Tropin.

Schon Buchheim und Schroff vermutheten im Hyoscyamus anßer dem krySTALLINISCHEN Hyoscyamin noch ein zweites Alcaloid, denn die practische Medicin hatte schon längst festgestellt, daß das Extr. Hyoscyami beruhigend wirkt, das Atropin aber nicht. Später kam statt des Extractes ein extractförmiges Präparat in den Handel, welches den (wie wir sehen werden — falschen) Namen amorphes Hyoscyamin führte. Dieses wirkte noch deutlicher als das Extr. Hyoscyami vom Atropin und Hyoscyamin verschieden, und zwar beruhigend. Es war daher höchst wahrscheinlich daß in demselben noch ein dritter activer Stoff enthalten sein mußte; doch gelang es erst Ladenburg diesen in Gestalt des Hyoscin's rein darzustellen.

II. Darstellung.

Das Hyoscin wurde von Ladenburg aus den Mutterlaugen der Hyoscyaminbereitung dargestellt, wo es unkrySTALLISIRT zurückbleibt. Diese Laugen, eingedampft, wurden als amorphes Hyoscyamin bezeichnet.

Dieses Rohproduct, welches noch beträchtliche Mengen von krySTALLINISCHEM Hyoscyamin enthalten kann, wurde zur Reinigung in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Goldchlorid gefällt. Das Goldsalz des Hyoscin's fällt dabei zunächst und zwar harzig, konnte aber nach mehrfachem UmkrySTALLISIREN aus heißem Wasser in schönen, gut ausgebildeten, mäßig glänzenden, breiten, gelben Prismen gewonnen werden, während aus den Mutterlaugen desselben nahezu reines, bei gegen 160° C. schmelzendes Hyoscyamingold dargestellt werden konnte.

Vom Hyoscyamingold unterscheidet sich das Hyoscin-gold durch seine geringere Löslichkeit, durch seinen schwächeren Glanz, durch seine besser ausgebildeten Krystalle und durch seinen höhern Schmelzpunkt, der nach gehöriger Reinigung bei 196–198° C. liegt.

Um das Goldsalz vollständig rein darzustellen, wurde durch Schwefelwasserstoff das Gold gefällt und auf diese Weise das Chlorhydrat des Alcaloids dargestellt, letzteres mit Thierkohle gekocht und wieder in das Goldsalz übergeführt, welches jetzt sofort krySTALLISIRTE. Nach dreimaligem UmkrySTALLISIREN blieb der Schmelzpunkt auf 198°. Die gefundene Formel lautet $C_{17}H_{23}NO_3$; also ist das Hyoscin mit dem Hyoscyamin und Atropin isomer.

Das reine Alcaloid konnte trotz mannigfacher Behandlung nicht krySTALLINISCH dargestellt werden.

Der Name Hyoscin wurde von Höhn und Reichardt¹⁾ für das basische Zersetzungsproduct des Hyoscyamin's vorgeschlagen; doch hat Ladenburg gezeigt, daß dieses mit dem Tropin identisch ist, und daher die Bezeichnung Hyoscin für das Hyoscyaminspaltungsproduct gezeichnet und dieselbe für das neue Alcaloid eingeführt.

Mit Baryt auf 60° erhitzt, zerfällt Hyoscin nicht, wie die beiden anderen mydriatischen Alcaloide, in Tropin und Tropasäure, sondern in Pseudotropin und Tropasäure, und Pseudotropin und Tropasäure mit Salzsäure auf dem Wasserbade erhitzt, geben kein Atropin.

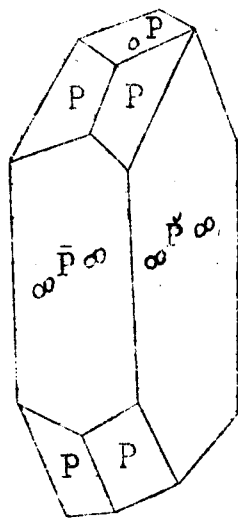
Von den Salzen des Hyoscin's sind dargestellt worden: das Hyoscinum hydrojodicum, hydrobromicum und hydrochloricum; letzteres ist erst in neuester Zeit von Merck

1) Höhn und Reichardt. J. Liebig's Annalen der Chemie Bd. 157 pag. 98.

in Darmstadt krySTALLINISCH gewonnen worden, während es bis dahin nur im amorphen Zustande bekannt war.

In den von mir angestellten Versuchen wurde das Hyoscinum hydrochloricum benutzt, um die Jod- und Bromwirkung zu vermeiden. Das Präparat wurde mir freundlichst von Herrn Merck theilweise gratis überlassen, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Die eine Merck'sche Sendung bestand aus so wohl ausgebildeten, mehr als centimetergroßen KrySTALLen, daß Herr Dr. Thugutt im Stande war, dieselben einer krySTallographischen Untersuchung zu unterziehen. Nach diesem Autor verhält sich das Hyoscinhydrochlorat im polarisirten Lichte anisotrop, doppelbrechend und krySTALLförmig augenscheinlich im rhombischen System.



Der Habitus der KrySTALLe ist immer säulenförmig, indem die Brachyo- und Makropinakoiden ($\infty P \infty$ und $\infty P \infty$)

vorwalten; dazu gefällt sich in erster Linie die Pyramide (P), dann die basische Endfläche (∞P), um die Combination der beiden Pinakoiden an den Enden zu begrenzen.

Die bis 12 Mm. langen KrySTALLe sind meist frei, aber nicht vollständig ausgebildet; der Luft ausgesetzt, ziehen dieselben Feuchtigkeit an, wodurch die Oberflächen der sonst farblosen und durchsichtigen KrySTALLe bald den Spiegelglanz verlieren und somit für goniometrische Messungen ungeeignet werden.

III. Chemischer Nachweis.

Wegen der großen Kostbarkeit des Präparates war es leider unmöglich, eine quantitative Analyse des von mir benutzten Hyoscin. hydrochloric. zu machen; ich habe mich daher nur auf die sog. Identitätsreactionen beschränkt und stelle der Uebersicht wegen in folgender Tabelle zugleich die Atropinreactionen nebenbei.

Reagens.	Atropin.	Hyoscin.
Goldchlorid.	Gelber amorpher Niederschlag.	KrySTALLINISCHER gelber Niederschlag.
Phosphormolybdänsäure.	Weisser amorpher Niederschlag.	Weisser amorpher Niederschlag.
Phosphorwolframsäure.	Weisser amorpher Niederschlag.	Weisser amorpher Niederschlag.
Kaliumquecksilberjodid.	Gelblicher Niederschlag, krySTALLISIRT beim Eintrocknen.	Gelblicher Niederschlag, krySTALLISIRT beim Eintrocknen.
Jodjodkalium.	Brauner amorpher Niederschlag.	Brauner amorpher Niederschlag.

Reagens.	Atropin.	Hyoscin.
Kalium-cadmiumjodid.	Gelblicher Niederschlag, krystallisirt beim Eintrocknen.	Gelblicher Niederschlag, krystallisirt beim Eintrocknen.
Kalium-wismuthjodid.	Braunrother amorpher Niederschlag.	Ziegelrother amorpher Niederschlag.
Platinchlorid.	Amorpher Niederschlag.	Amorpher Niederschlag.
Ferrocyan-kalium.	Niederschlag.	Kein Niederschlag, selbst nicht bei Concentration.
Picrinsäure.	Gelber Niederschlag.	Gelber Niederschlag.
Kohlensaures Ammon.	Kein Niederschlag.	Kein Niederschlag.
Tannin.	Grau-brauner Niederschlag löslich in HCl.	Grau-brauner Niederschlag löslich in HCl.

Beide Alcaloide, mit rauchender Salpetersäure eingedampft und darauf mit alcoholischer Kalilauge betupft, geben zuerst eine violette, darauf eine kirschrothe Färbung.

Wenn man einen Tropfen conc. Schwefelsäure mit einem Krytall molybdänfauren Ammon. erhitzt, dann das Alcaloidfalz darauf bringt und einige Tropfen Wasser hinzusetzt, so geben sowohl das Atropin wie das Hyoscin den bekannten Spiraeageruch.

IV. Verhalten im Organismus.

Das Hyoscin scheint bei großen Dosen als solches größtentheils durch den Harn ausgeschieden zu werden.

In Versuch XIII wurden etwa 15 Ccm. des entleerten Harnes durch Bleieffig ausgefällt, darauf das Filtrat mit

Schwefelwasserstoff entbleit; zur Entfernung des überflüssigen Schwefelwasserstoffes wird die Flüssigkeit auf dem Dampfbade erhitzt, sodann mit kohlenfaurem Natron neutralisirt und die dabei resultirende kaum trübe Flüssigkeit zu folgendem Versuche benutzt. Etwa der 15. Theil davon wird einem Frosch mit stillstehendem Muscarinherzen in den Schenkel subcutan injicirt, worauf das Herz sehr bald ganz normal zu schlagen anfangt. Der Rest der gereinigten Harnflüssigkeit wird nach Zusatz von noch etwas Soda mit Essigäther zwei Mal ausgeschüttelt, der klar abgegoffene Aether mit Wasser gewaschen und der Aether verdunstet. Dabei restiren kaum sichtbare Mengen einer farblosen Masse, welche in einigen Tropfen schwach salzfauren Wassers gelöst werden und in gleicher Weise wie oben an einem Muscarinherzen versucht werden. Das Herz fängt dabei nach 2 Minuten normal zu schlagen an, während das Controllherz nach 25 Minuten noch die Muscarinwirkung zeigt.

In Versuch XVIII wurde der bei der Section in der Blase vorgefundene Harn in gleicher Weise behandelt und mit demselben Erfolg an Muscarinherzen geprüft. Außerdem wurden noch einige Tropfen der ausgeschüttelten Flüssigkeit in das Auge einer Katze gebracht, wonach eine 6 Stunden dauernde Mydriasis hervorgebracht wurde.

Aus diesen Versuchen geht unzweifelhaft hervor, daß das Hyoscin als solches oder als ein Körper von gleicher Wirkung durch den Harn ausgeschieden wird.

Um letztere Alternative entscheiden zu können und um ungefähr einen Begriff von der Menge der ausgeschiedenen Substanz zu bekommen, wurde Folgendes unternommen. In Versuch XIII wurde höchstens der 10. Theil des entleerten Harnes aufgefangen, also betrug die ganze Menge

circa 150 Ccm. Ein Ccm. davon genügte, um das Muscarinherz in Thätigkeit zu versetzen.

Wie später gezeigt werden wird, beträgt die kleinste Dosis, welche die Muscarinwirkung aufheben kann, 0,01 Mgr.; also wurde bei dieser Berechnung schon 1,5 Mgr. ausgeschieden, während bis zur Harnentleerung 16 $\frac{1}{2}$ Mgr. injicirt wurden.

Sowohl aus dem unreinen, wie auch ausgeschüttelten Harn liefs sich durch Goldchlorid gelbes Hyoscingold fällen, und zwar aus der Ausschüttelung in Krytallen wodurch bewiesen sein dürfte, dafs das Mittel wirklich unverändert ausgeschieden wird, und könnte dieses vielleicht zum forensisch-chemischen Nachweis des Hyoscin's dienen.

Bei der ungemein spärlichen pharmakotherapeutischen Litteratur über das Hyoscin schien es mir nicht uninteressant, dasselbe zum Gegenstande einer eignen Abhandlung zu machen, namentlich da die wenigen vorhandenen Arbeiten mit dem bromwasser- und jodwasserstoffsauren Salze gemacht worden sind, die ich für viel weniger brauchbar als das salzsaure Salz zu halten von vornherein geneigt war.

B. Pharmacologischer Theil.

I. Wirkung des Hyoscin's auf das Herz.

Bei Claussen¹⁾ findet sich die Angabe «das Hyoscin reize den Herzvagus und bedinge daher eine Abnahme der Herzfrequenz» Wood²⁾ dagegen schliesst aus seinen Versuchen, dafs die Vagi gar nicht beeinflusst werden, und das Herz in seiner Thätigkeit ein wenig geschwächt werde. Diese Verschiedenheit der Untersuchungsergebnisse veranlafste mich, genauer auf diesen Punkt einzugehen, und bin ich, wie aus folgenden Erörterungen ersichtlich, zu ganz anderen Resultaten gelangt.

I. Versuche an Fröschen.

Um die Wirkung des Hyoscin's auf's Herz zu studiren wurden in erster Linie Versuche an Fröschen gemacht, deren Herz durch Muscarin in einen diastolischen Reizungs-Stillstand versetzt war.

Wie Schmiedeberg³⁾ nämlich 1869 dargethan hat, handelt es sich bei der Muscarin-Wirkung um eine Reizung

1) Claussen: Die Wirkungen des Hyoscin. hydrojod. und hydrobrom. im Vergleich mit denen des Atropin und Extr. hyoscyami. Inaug. Dissert. Kiel 1888.

2) H. C. Wood. Hyoscine. — Its physiological and therapeutic Action. Therapeutic Gazette. January 1885 pag. 1.

3) Schmiedeberg und Koppe: Das Muscarin Leipzig, 1869 pag. 28.

der Hemmungsganglien im Vorhofs-Sinus des Froschherzens. Diese Ansicht wurde von Luchfinger und seinen Schülern¹⁾, ferner von Gaskell²⁾, Klug³⁾ Löwit⁴⁾ und Ransom⁵⁾ angefochten, indem die genannten Autoren beweisen wollten, das Muscarin bewirke eine Lähmung der Muskelfsubstanz des Herzens; doch haben die in neuester Zeit über diesen Gegenstand angestellten Untersuchungen von Kobert⁶⁾ die Richtigkeit der Schmiedeberg'schen Anschauung dargethan.

Die Arbeit Kobert's kurz zusammenfassend weise ich nur auf folgende Punkte hin, indem ich zugleich die mir am meisten beweiskräftig scheinenden Versuche anführe:

1. Das Muscarin wirkt in den uns hier interessirenden Dosen nur auf die Ganglien des Herzens, nicht auf die Musculatur.

Bekanntlich pulsiren kleine Stücke des ausgeschnittenen Froschherzens beim Erwärmen auf 30° weiter; von diesen Stücken ließen sich bei Kobert's Versuchen nur diejenigen durch Muscarin in Stillstand und nachher durch Atropin in Action versetzen, welche aus dem Sinus geschnitten waren.

1) Petri: Beiträge zu der Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens (Dissert.) Bern 1880.

Olga Sokoloff: Physiolog. und Toxicolog. Studien am Herzen. (Dissert.,) Bern 1881.

Amalie Glaue: Zur Kenntniss des Hemmungsmechanismus des Herzens. Bern 1884 (Dissert.).

2) Journal of Physiology III Nr. 1 1881. Philosophical Transact III 1882 pag. 993. Proceed Royal. Soc. XXXIII p. 199 1881. Journal of Physiology IV p. 43. 1883.

3) Du-Bois Archiv 1881 p. 39.

4) Pflüger's Archiv Bd. XXIII p. 313. 1880. Bd. XXVIII. S. 335. 1882.

5) Journ. of Physiol. V. p. 337. 1884.

6) Kobert: Ueber die Deutung der Muscarinwirkung am Herzen. Archiv für experimentelle Pharmacologie und Pathologie. Bd. XX pag. 92.

Wenn das Muscarin aber muskellähmend wirkte, müßten alle Stücke von ihm gleichmäÙig beeinflusst werden.

An Vogelembryonen, wo die Hemmungsapparate noch nicht entwickelt sind, ebenso an Herzen niederer Thiere läßt sich nach demselben Autor durch Muscarin kein Effect constatiren, während dies wohl bei rein musculär wirkenden Stoffen, wie Kupferdoppelsalzen, Physostigmin etc. der Fall ist. An Säugethierföten zeigt sich dasselbe.

2. Muscarin ist überhaupt ein Nerven reizendes, kein lähmendes Gift.

Nach Injection von Muscarin bei Warmblütern geräth der Darm in die lebhafteste Bewegung. An den Speicheldrüsen aller Säugethiere, an den Hautdrüsen des Salamanders und am Tintenorgan des Tintenfisches sieht man nach Muscarinapplication profuse Secretion eintreten, welche durch Atropin sistirt wird. Alle diese Erscheinungen weisen mit großer Sicherheit auf die reizende Natur des Muscarin hin.

3. Atropin ist als Antagonist des Muscarins aufzufassen, wirkt also im entgegengesetzten Sinne auf die nervösen Apparate, wie das Muscarin, nicht aber auf die Muskelfsubstanz.

Alle Erscheinungen, welche durch das Muscarin hervorgerufen werden, hebt das Atropin auf.

Theile des Froschherzventrikels, welche durch Abschnüren isolirt worden sind und zu pulsiren aufgehört haben, können durch Atropin nicht zur Contraction angeregt werden, wohl aber durch Physostigmin, Campher etc. Herzen, welche durch Apomorphin, Kupfer etc. in ihrer Action geschwächt sind, können durch Atropin nicht wieder zu lebhafteren Contractionen gebracht werden.

Durchströmungsversuche an Organen von Warmblütern

zeigen, daß das Atropin nicht die Gefäße verengt, wie das Muscarin, sondern sie im Gegentheil erweitert.

Die große Differenz der Meinungen der Autoren ist nach Kobert darauf zurückzuführen, daß die meisten sich des käuflichen Fliegenschwamm-Muscarins bedient haben, welches, wie Schmiedeberg¹⁾ gezeigt hat, meist eine geringe Menge einer atropinartigen Base enthält und daher in unverhältnismäßig großen Dosen verwandt werden muß, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Solche großen Dosen wirken aber, was auch Schmiedeberg zugiebt, auf die Muskelfsubstanz paralyisierend ein. Soweit Kobert's Resultate. Das in meinen Versuchen angewandte Muscarin war nach der Schmiedeberg'schen Methode dargestellt und von den Atropinbasen befreit.

Schon zwei resp. 3 Tropfen der halbprocentigen Lösung in die Nähe des Herzens, oder unter die Haut des Schenkels applicirt, brachten das Frochherz in wenigen Minuten zum vollständigen Stillstand. In Versuch I wurde auf eins der Muscarinherzen ein Tropfen einer $\frac{1}{10}$ % Lösung von Hyoscin. hydrochloric (der Tropfen = 0,00006 Hyoscin. hydrochl. = 0,00004 Hyoscin. purum) gebracht und in wenigen Sekunden fing das Herz an einige Contraktionen auszuführen und nach 2 Min. schlug es normal, während das Controllherz in Ruhe verharrte.

Bei der vierfachen Verdünnung der vorigen Hyoscin-Lösung wurde der Muscarinstillstand ebenfalls durch einen Tropfen aufgehoben, (der Tropfen = 0,000015 Hyoscin. hydrochlor. = 0,00001 Hyoscin. pur.), während dieses bei der achtfachen Verdünnung der ersten Lösung erst bei zwei Tropfen gelang; der in dieser Beziehung angestellte Controllversuch ergab dasselbe Resultat.

1) l. c.

Das Hyoscin wirkt also auf den Hemmungsapparat des Frochherzens, wie das Atropin lähmend, und die minimale Dose, welche zur Aufhebung der Muscarinwirkung nöthig ist, beträgt 0,01 Mgr. Hyoscin. pur.

In weiteren Versuchen wurde geprüft, wie das Hyoscin auf die faradische Erregbarkeit des Hemmungsapparates des Herzens wirkt. Bekanntlich wird das Frochherz durch Reizung der Medulla oblongata, des Vagus oder des Herzsinus in diastolischen Stillstand versetzt, und zwar durch Reizung seines Hemmungsapparates.

Bei faradischer Reizung der freigelegten Medulla oblongata und auch des Herzsinus gelang es mir am normalen Froche jedesmal einen Herzstillstand hervorzubringen; sobald aber Hyoscin auf das Herz applicirt wurde, selbst in der minimalen Dosis von 0,01 Mgr. Hyoscin pur., konnte auch bei den stärksten Strömen keine hemmende Einwirkung auf die Schlagfolge des Herzens mehr erzeugt werden. Dies kann ebenfalls nur dadurch erklärt werden, daß das Hyoscin in einer Dose von 0,01 Mgr. den gesammten Hemmungsapparat, und zwar von den Vagusursprüngen im verlängerten Marke an bis zu den letzten Endigungen dieses Nerven in den fog. Hemmungsganglien vollständig unerregbar macht.

2. Versuche an Warmblütern.

Auch im Vagus der Warmblüter verlaufen bekanntlich hemmende Fasern, welche sich in den plexus cardiacus fenken und die Herzaction reguliren. Beim Kaninchen und der Katze trennen sie sich unterhalb des N. laryngeus superior vom Hauptstamme ab, während sie beim Menschen, Hunde und Pferde im Vagusstamme selbst verlaufen. Durch

den Einfluss dieser Fasern nimmt bei Vagusreizung die Energie des Vasomotorencentrums und besonders des Herzschlages ab. Die Folge einer Vagusreizung ist also ein Absinken des Blutdruckes und ein Schwächer- oder Langsamerwerden des Herzschlages.

Um den Einfluss des Hyoscins auf diese Vaguserregbarkeit zu prüfen, wurde in Versuch XIII am Hunde, in Versuch XV und XXIV¹⁾ an Katzen der Vagus freigelegt. Vor der Injection gelang es in allen diesen Versuchen durch faradische Reizung ein starkes Absinken des Blutdruckes hervorzubringen.

In Versuch XV sank der Blutdruck nach Injection von 10,0 Mgr. bei Anwendung der stärksten Ströme nicht mehr.

In Versuch XXIV blieb der Blutdruck nach Injection von 40 Mgr. bei Reizung mit dem faradischen Strome auf seiner anfänglichen Höhe stehen.

In Versuch XIII gelang es schon nach Injection von 0,5 Mgr. Hyoscin. hydrochl. beim vorigen Rollenabstande nicht mehr den Blutdruck herabzusetzen, selbst beim weiteren Uebereinanderschieben der Rollen blieb der Blutdruck normal. Nach Injection von 1,0 Mgr. konnten selbst die stärksten disponibeln Ströme keine Veränderung des Blutdruckes mehr hervorbringen.

Auch an warmblütigen Thieren wird also, wie aus den eben angeführten Versuchen hervorgeht, die hemmende Wirkung des Vagus durch das Hyoscin aufgehoben.

Um die Wirkung des Hyoscins auf das Herz des Menschen zu prüfen, schien es mir am rathsamsten Melancholiker, und zwar solche, zu benutzen, die in Folge der

1) Siehe Versuchstabellen.

Pfychose einen schwachen Puls und eine schwache Herzaction zeigen. Leider stand mir nur ein recht typischer Fall zur Verfügung, doch glaube ich durch die an diesem Patienten mehrfach ausgeführten Untersuchungen, welche immer von demselben Erfolge begleitet waren, auch Schlüsse über die Einwirkung des Hyoscins auf den Vagus des normalen Menschen ziehen zu dürfen.

Ich führe hier die Krankengeschichte des Patienten kurz an:

Jacob U. 48 a. n. aus Livland erkrankte im Herbst 1885 an einer Melancholie. Im December desselben Jahres wurde er in die Psychiatrische Klinik zu Dorpat aufgenommen. Eine hereditäre Belastung ist nicht nachweisbar.

Status praesens: Respirationsapparat normal. Circulationsapparat: Herzgrenzen normal. Töne rein aber schwach. Radialpuls kaum fühlbar. Appetit schlecht. Stuhl retardirt. Schlaf unruhig. Extremitäten cyanotisch, kühl. Starke Depression, Wahnideen, Suicidiumsversuch. — Während des Aufenthalts in der Klinik abstinirt Patient eine Woche vollständig. Puls schwach, an manchen Tagen kaum zu fühlen.

Die Hyoscininjectionen wurden an Tagen gemacht wo der Puls nicht fühlbar war und am Marrey'schen Sphygmographion keine Curven zu erzielen waren.

Die auf Tafel I befindlichen beiden Curvenserien demonstrieren das Resultat des Versuches. In *Aa* und *Ba* befinden sich die vor der Injection aufgenommenen Curven, der Sphygmograph hat fast gerade Linien gezeichnet. *A, b, c, d* und *B, b, c, d*, nach der Injection von 1 Mgr. beim Aufsetzen des Apparates auf dieselbe Stelle wie vorher und bei derselben Federspannung aufgenommen, zeigt schon eine deutliche Pulscurve; auch wurden die Herztöne lauter und klarer. Mit anderen Worten: die Hemmung, welche das Gehirn auf das Herz ausübt, wird aufgehoben, die Circulation wird gehoben. Diese Versuche wurden 5 Mal mit demselben Erfolge gemacht.

Als Urfache der Vagusreizung bei der Melancholie, deren Folge die abgeschwächte Herzaction ist, werden von einigen Autoren die psychischen, von andern aber circulatorische Störungen angeführt. Wie dem auch sei — es wird in jedem Fall durch Hyoscin die Herzaction und Circulation gehoben, also auch die Ernährung des Gehirns gefördert, und könnte daher vielleicht durch längern Gebrauch des Hyoscin zur schnelleren Heilung einer solchen Psychose mit beigetragen werden.

Jedenfalls geht soviel sicher aus diesem Versuche hervor, daß die hemmenden Vagusfunctionen beim Menschen, gerade so wie bei kalt- und warmblütigen Thieren durch Hyoscin aufgehoben werden und zwar schon durch Dosen von 1 Mgr. Die Ansicht von Clauffen und Wood, daß das Hyoscin den Herzvagus intact läßt oder gar reizt, scheint mir dadurch widerlegt zu sein.

II. Wirkung des Hyoscin's auf die Gefäße.

Die Wirkung des Hyoscin's auf die Gefäße wurde nach der von Kobert¹⁾ benutzten Durchströmungsmethode sowohl an Fröschen, wie auch an überlebenden Organen einiger Warmblüter geprüft.

Kobert hat eine große Menge pharmacologischer Agentien untersucht und festgestellt, daß die einen erweiternd, die andern verengernd, die dritten dagegen gar nicht auf die Gefäße einwirken. Zur ersten Gruppe gehört auch das Atropin; es lag nun nahe anzunehmen, daß das Hyos-

1) Die betreffende Arbeit ist bis jetzt nur als Correcturbogen vorhanden, wird aber im nächsten Hefte des Archivs für experimentelle Pharmacologie und Pathologie erscheinen.

cin, weil es gleichfalls zu den Tropeinen gehört, eine ähnliche Wirkung habe. Die folgenden Versuche zeigen, daß das Hyoscin in der That ebenfalls die Gefäße erweitert.

1. Versuche an Fröschen.

Die Frösche wurden auf dem Rücken auf ein Brettchen gebunden, das Herz nebst den beiden Aorten freigelegt, in eine der Aorten eine Arteriencanüle eingebunden; letztere wurde durch einen Gummischlauch mit einer sich gabelförmig theilenden Glasröhre in Verbindung gebracht. Ein Schenkel der Röhre wurde mit dem Gefäß, welches die Normalflüssigkeit enthielt, der andere mit dem das Hyoscin enthaltenden verbunden. Beide Gefäße waren gleich groß, bis zur selben Höhe mit Flüssigkeit gefüllt und über dem Versuchsthier in gleicher Höhe befestigt. Beide Gefäße waren mit einem Hahn versehen, so, daß man abwechselnd die normale und die vergiftete Flüssigkeit durchströmen lassen konnte¹⁾.

Vor Beginn des Versuches wird das Herzbändchen gelöst und die untere Hohlvene durchschnitten. Das Brettchen mit dem Frosch wird in einem Trichter schräg hingelegt, so daß die Flüssigkeit bequem abfließen kann; unter dem Trichter befindet sich ein Maßcylinder, wo die Menge der in einer Minute durchströmenden Flüssigkeit abgelesen werden kann.

Die Normalflüssigkeit bestand aus 5 Theilen der von Sidney Ringer und H. G. Beyer zusammengestellten

1) Genauer wird die Technik derartige Durchströmungsversuche an Fröschen demnächst von meinem Collegen Thomson in seiner Inauguraldissertation beschrieben werden. Von ihm stammt auch die Zusammenstellung des von mir benutzten Apparates.

Lösung (100 Ccm. einer 0,75 % Kochsalzlösung + 5 Ccm. einer Chlorcalciumlösung von 1 : 390 + 2,5 Ccm. einer 0,5 % Natriumcarbonatlösung + 0,75 Ccm. einer 10 % Chlorkaliumlösung) und 95 Theilen einer 0,75 % Kochsalzlösung, da bekanntlich reine Kochsalzlösung die Frösche bald ödematös macht. Das Hyoscin wird gleichfalls in eine 0,75 % Kochsalzlösung gebracht.

In Beginn des Versuches strömte Normalflüssigkeit so lange durch den Frosch, bis die Ausflusgeschwindigkeit constant wurde; darauf wird die Normalflüssigkeit abgesperrt und das Hyoscin durchgeleitet: es zeigt sich, daß die Ausflusgeschwindigkeit sogleich zunahm; darauf wird wieder mit Normalflüssigkeit durchströmt, die Ausflusmenge nimmt ab u. f. w. Es gelang in den Versuchen jedes Mal, durch die Normalflüssigkeit, die durch das Hyoscin vermehrte Ausflusgeschwindigkeit herabzusetzen.

Das Hyoscin erweitert also beim intacten Frosche d. h. bei erhaltenen Nerven die Gefäße. Ueber das Verhalten bei ausgeschaltetem Centralnervensystem verweise ich auf die Arbeit von Thomson.

Folgende Tabelle soll die Versuche näher erläutern.

Nº des Versuches.	Pro-mille-Gehalt der Flüssigkeit an Hyoscin. hydrochlorie.	Dauer der Einwirkung in Minuten.	Erzielte grösste Veränderung der Ausflusgeschwindigkeit in %.	Durchströmte absolute Menge von Hyoscin. hydrochlorie. in Mgr.
V.	0,05	2	+ 600	0,47
—	0,05	3	+ 87,5	0,90
—	0,05	6	+ 150	1,07
VI.	0,05	3	+ 92,7	3,40
—	0,05	3	+ 108,4	3,65
VII.	0,025	3	+ 90,0	0,61
—	0,025	3	+ 87,5	1,25

2. Versuche an überlebenden Organen von Warmblütern.

Zu diesen Versuchen wurden Nieren von Schafen und Kälbern verwandt. Die Thiere wurden im Laboratorium getödtet, das Blut aufgefangen und defibrinirt, die Organe sorgfältig, ohne sie zu verletzen, herausgenommen und während der Präparation vor Wärmeverlust geschützt. Die Nierenkapfelgefäße wurden sorgfältig unterbunden, um jede Blutung beim Versuch zu vermeiden, die Arterie und Vene freigelegt und in jedes Gefäß entsprechend dem Kaliber eine Canüle eingebunden. Darauf wird das präparirte Organ in einen mit Glafsdeckeln versehenen Wärmekasten gebracht. Der Wärmekasten hat doppelte Wände, zwischen denen sich heisses Wasser befindet, welches durch eine Gasflamme immer so erwärmt wird, daß die Temperatur des Kastennern auf 38° C. erhalten wird, da febrile wie auch niedere Wärmegrade, wie Kobert gezeigt hat, den Versuch stets stören. In der Wand des Kastens befinden sich Oeffnungen, um das Einflus- und Ausflusrohr ein- resp. austreten zu lassen.

Das Blut befand sich in zwei zwei-halfigen Flaschen, und zwar war die das normale Blut enthaltende grösser, als diejenige, in welcher sich das vergiftete befand. Beide standen in einem ebenfalls auf 38° C. gehaltenen, mit Wasser angefüllten Kasten. Beide Flaschen standen mit einem Gasometer voll comprimirt Luft in Verbindung, wodurch eine Druckgleichheit erzielt wurde. Die Höhe des Druckes konnte an einem Manometer abgelesen werden. Die Ausflusröhren der Flaschen standen gleichfalls mit einer gabelförmigen Röhre in Verbindung, letztere ihrerseits mit der Arterien- und Vencanüle und konnte beliebig der normale oder vergiftete Blutstrom eingeschaltet werden. Unter dem von der Vene ausgehenden Ausflusrohr

befand sich ein Maßcylinder, in welchem das ausfließende Blut aufgefangen wurde.

Das Blut wurde demselben Thiere, oder, wenn dieses nicht ausreichte, andern Thieren derselben Gattung und desselben Alters entnommen, weil bei fremdem, oder von älteren Thieren herftammendem Blut, der Versuch vollständig mißlang. Das Blut wurde durch Schütteln arterialisirt und nur ein Mal benutzt. Der Druck war während des ganzen Versuches constant und betrug 120 Mm.

Bei Beginn des Versuches strömte normales Blut durch das Organ, und jedes Mal zeigte sich, daß das Organ Anfangs scheinbar im Absterben begriffen war, denn das Blut strömte, wie durch ein Sieb; allmählig stellte sich die vitale Reaction ein, das Blut strömte langsamer, und die Ausflußmenge in der Minute wurde constant. Jetzt wurde vergiftetes Blut durchgeleitet; die Ausflußgeschwindigkeit nahm zu; dann wurde wieder normales Blut eingeschaltet u. s. w. Nur diejenigen Versuche wurden als maßgebend angesehen, wo noch eine vitale Contraction der Gefäße erzielt werden konnte.

Der Ueberblick wegen gebe ich hier eine Tabelle, welche die Wirkung des Hyoscins auf die Gefäße eines isolirten Organs der Warmblüter veranschaulichen soll.

N ^o des Versuches.	Thierart.	Organ.	Pro mille- Gehalt des Blutes an Hyoscinum hydrochloric.	Dauer der Ein- wirkung in Min.	Erzielte größte Ver- änderung des Ausfluß- geschwindig- keit in %.	Durchströmte absolute Menge von Hyoscinum hydrochloric. in Mgr.
VIII.	Schaf.	Niere.	0,0083	2	+ 67	0,30
—	—	—	0,0042	2	+ 40	0,15
—	—	—	0,0021	3	+ 16	0,09
—	—	—	0,0021	2	+ 25	0,04
IX.	Schaf.	Niere.	0,0042	2	+ 50	0,09
—	—	—	0,0083	3	+ 33	0,20
—	—	—	0,0083	3	+ 25	0,15
X.	Schaf.	Niere.	0,0083	2	+ 25	0,40
—	—	—	0,0083	2	+ 12	0,15
—	—	—	0,0083	3	+ 25	0,12
XI.	Kalb.	Niere.	0,0416	4	+ 80	1,25
—	—	—	0,0416	2	+ 25	0,83
—	—	—	0,0416	3	+ 25	1,17
—	—	—	0,0416	1	+ 50	0,37
—	—	—	0,0416	1	+ 56	0,37

Diese Tabelle zeigt, daß entsprechend den Resultaten am Frosche das Hyoscin auf die Gefäße eines isolirten Organes eines Warmblüters, wie das Atropin erweiternd wirkt, wahrscheinlich durch Lähmung der in den Gefäßwänden liegenden Verengerungs-Ganglien.

III. Wirkung des Hyoscins auf das vasomotorische Centrum.

In der bis jetzt erschienenen Litteratur über Hyoscin, finden sich nur bei Wood Versuche über die Beeinflussung des vasomotorischen Centrums durch dieses Mittel. Der genannte Autor zieht aus seinen Versuchen den Schluß, das Hyoscin bewirke in kleinen Dosen ein geringes Absinken

des Blutdruckes, bedingt durch cardiale Depression, nachher soll der Blutdruck wieder steigen, um bei sehr grossen Dosen wieder durch Lähmung der Vasmotoren zu sinken. Die grösste Dosis welche Wood anwandte betrug 50 Mgr.

In allen meinen Versuchen habe ich nie, weder zu Anfang noch zu Ende des Versuches ein bemerkenswerthes Absinken des Blutdruckes gesehen.

Ich habe sowohl Injectionen von kleinen Dosen ($\frac{1}{2}$ Mgr.) wie auch von grossen Dosen (40 Mgr.) zu Beginn des Versuches gemacht und jedes Mal eher ein geringes Ansteigen als Absinken des Blutdruckes beobachtet. Auch habe ich gelegentlich sehr grosse Dosen (in Versuch XV) gegeben, so dass eine Katze von 1250 Grm. in 4 Stunden 600 Mgr. Hyoscin erhielt. Auch hier änderte sich die Höhe des Blutdruckes nicht. Die in Tafel II sub A. a. und b. angeführten Curven zeigen, dass nach der Injection von 600 Mgr. die Blutdruckcurve ebenso normal bleibt, wie sie vor dem Versuche war.

Die Schwankungen des Druckes waren so gering und unregelmässig, dass ich sie eher verschiedenen äusseren Umständen als der Hyoscinwirkung zuschreiben möchte.

Aus diesen Erörterungen geht also hervor, dass das Hyoscin das vasomotorische Centrum gar nicht beeinflusst, während Atropin lähmend auf dasselbe wirkt.

IV. Wirkung des Hyoscin's auf den Puls.

Wie oben dargelegt, lähmt das Hyoscin bei Säugethieren den Hemmungsapparat des Herzens; die Folge davon muss eine Steigerung der Pulsfrequenz sein. In allen meinen Versuchen an Katzen und Hunden (siehe Versuchstabelle XIII—XVII) stellte sich sofort nach der ersten Injec-

tion eine Vermehrung der Pulsfrequenz ein. Um alle Fehlerquellen auszuschliessen, wurde der Puls nicht nur am Herzen gezählt, sondern auch am Manometer, da in jedem Versuche zugleich der Blutdruck gemessen und die Blutdruckcurven auf eine Trommel aufgetragen wurden. Auch das Zählen der Pulselevationen an der Blutdruckcurve wurde noch zur Controlle ausgeführt. Nur am Kaninchen konnte ich keine Veränderung der Pulsfrequenz nachweisen, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass der Vagustonus ein geringerer ist, als bei anderen Säugethieren.

Um das eben Gefagte noch zu illustriren, verweise ich auf Taf. II, wo sub B bei a die normale Pulscurve, bei b diejenige, welche nach Injection von 10 Mgr. Hyoscin zu Stande kam, vom Manometer gezeichnet worden ist. Das betreffende Versuchsthier war ein Hund von 7300 Grm.

Alles dieses, glaube ich, beweist zur Evidenz, dass für Thiere die von Claussen aufgestellte Ansicht, das Hyoscin setze die Pulsfrequenz herab, für das Hyoscin. hydrochlor. nicht zutrifft. Ob es sich in genannter Arbeit um fehlerhaftes Zählen des Pulses handelt, oder ob das vom Autor gebrauchte Hyoscin. hydrojod. und hydrobrom. anders wirkt wie das Hyoscin. hydrochlor., will ich dahingestellt sein lassen.

In Versuch XXIII und XIV wurde Katzen, bei denen durch Hyoscin die Pulsfrequenz gesteigert war, noch Atropin injicirt; es zeigte sich, dass hier eine weitere Steigerung der Pulsfrequenz eintrat, und ich glaube dieses dadurch erklären zu können, dass Atropin, wenn die Hemmungsganglien gelähmt sind vielleicht bei grösseren Dosen noch reizend auf die beschleunigenden Fasern des Vagus einwirkt.

Auch bei Menschen soll nach Gnauck und Wood die Pulsfrequenz nach Hyoscin herabgehen, doch habe ich

bei Versuchen, welche an mir selbst angestellt wurden, wo der Puls von einem Collegen controllirt wurde, wie auch an Wärtern, wo ich den Puls selbst zählte, gefunden, daß dieses nicht immer der Fall ist, sondern daß zuweilen sogar eine Steigerung der Pulsfrequenz eintrat, was mir darauf hinzuweisen scheint, daß das Hyoscin keine besondere Wirkung auf den Puls des normalen Menschen hat, und daß die Abweichungen von der Norm meist psychisch bedingt sind.

An Melancholikern konnte ich kein Absinken des Pulses, selbst bei Injectionen von 1 Mgr. nachweisen. Bei aufgeregten Patienten habe ich mir gar nicht die Mühe genommen den Puls zu zählen, da selbstverständlich durch den Aufregungszustand die Pulsfrequenz gehoben wird und, wenn Ruhe eintritt, auch ohne Hyoscin herabgehen muß.

V. Wirkung des Hyoscin's auf die Respiration.

Bei Katzen wird die Respiration selbst bei Anwendung so großer Dosen wie in Versuch XI (600 Mgr.) nicht wesentlich beeinflusst. Die Respirationsfrequenz schwankt in gewissen Grenzen und ist eher eine Zu- als Abnahme bemerkbar; nur in einem Fall habe ich bei einer Katze, wo nach der Tracheotomie die Athemfrequenz gestiegen war, ein Absinken bemerkt, doch glaube ich dieses nicht auf das Hyoscin beziehen zu müssen. Die Tiefe der Respiration nimmt nicht ab.

Bei Hunden ist nach Darreichung von kleinen Gaben auch keine Änderung in der Respirationsfrequenz und Tiefe nachzuweisen, während bei größeren Dosen zwei Mal Dyspnoe eintrat, welche sich aber nach dem Losbinden des Thieres bald wieder legte.

Beim Menschen wird die Zahl der Respirationen nicht geändert; auch bleibt die Athmung gleichmäßig tief. Therapeutisch wird also von Seiten der Athmung der Hyoscinanwendung nichts in den Weg gelegt.

VI. Wirkung des Hyoscin's auf die Speichelsecretion.

An Hunden und Katzen merkt man schon nach Injection von einigen Mgr. Hyoscin, daß die Zunge und der Rachen trocken werden; die Stimme wird allmählig heiser, und dieses alles weist auf eine Abnahme der Speichelsecretion hin. Einen befondern diesbezüglichen Versuch an Thieren konnte ich leider nicht ausführen, da mir keine so großen Hunde zur Disposition standen und bei kleinen die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen zu fein sind; doch glaube ich, daß folgender an einem Patienten der hiesigen psychiatrischen Klinik angestellter Versuch, die Thatfache, daß durch Hyoscin eine Abnahme der Speichelsecretion bewirkt wird, zur Genüge beweist.

Gustav S. Paranoiakranker, in letzter Zeit schwachsinig geworden, glaubt, daß man ihm in der Nahrung Schmutz zuführe, auch sei die umgebende Luft verpestet und athme er immer unreine Stoffe ein. Um den Schmutz einigermaßen aus dem Körper zu eliminiren, speit er den ganzen Tag allen producirten Speichel in eine Speischale aus. 3 Tage nach einander wurde im Verlauf von vier Stunden, immer zur selben Zeit der Speichel gemessen und betrug die Menge stündlich ziemlich constant 10 Ccm.

Am vierten Tage wurde dem Patienten $\frac{1}{2}$ Mgr. Hyoscin eingespritzt. Er producirte noch nach der Injection ungefähr 10 Minuten lang einigen Speichel, darauf legte er sich hin und gab sich alle Mühe noch zu speien, was ihm aber nicht gelang, worüber er sehr erzürnt war, und den Arzt beschuldigte ihm so viel Schmutz gegeben zu haben, daß alles

verstopft sei und der Schmutz nicht mehr ausgeschieden werden könne. Im Verlauf von vier Stunden wurden einige Ccm. Speichel producirt, aber erst nach 6 Stunden stellte sich die normale Speichelsecretion wieder ein.

Die Speichelsecretion wird also durch das Hyoscin herabgesetzt und es handelt sich wohl um eine Lähmung der Secretionsnerven.

VII. Wirkung des Hyoscin's auf die Darmbewegung.

Um die Wirkung des Hyoscins auf die Darmbewegung zu studiren, wurde einer curarifirten Katze (Verf. XIX) der Darm freigelegt und das Thier in den Wärmekasten gebracht; hierauf wurde durch eine Vene Muscarin injicirt. Bekanntlich reizt dieses den motorischen Nervenapparat des Darmes; es traten daher bald stürmische Bewegungen des Darmes auf, welche durch Injection von 5 Mgr. Hyoscin aufgehoben wurden. Die Peristaltik des Darmes war jetzt wieder wie vor dem Versuche.

Nach Injection von 5 Mgr. Physostigmin jedoch, welches bekanntlich ein muskelreizendes Gift ist, begann die Peristaltik von Neuem lebhaft, ja selbst krampfhaft zu werden.

Aus diesem Versuche geht hervor, daß das Hyoscin lähmend auf diejenigen motorischen Nervenapparate des Darmes einwirkt, welche vom Muscarin (Pilocarpin und Nicotin) gereizt werden.

VIII. Wirkung des Hyoscin's auf die Pupille.

Schon Emmert¹⁾ in Bern hat im Jahre 1881 das Hyoscin in der Augenheilkunde angewandt und bezeichnet

1) E. Emmert, Arch. f. Augenhkde. XL p. 183. 1881.

dasselbe als äußerst kräftiges Mydriaticum. Hirschberg¹⁾ zeigte daß ein Tropfen einer 1½% Lösung binnen 8 Minuten eine maximale Mydriasis und Accomodationslähmung hervorruft. Drei Tropfen hatten Allgemeinererscheinungen: Unbefinnlichkeit, Articulationsstörungen, Schwanken beim Gehen u. s. w. zur Folge.

Emmert erhielt das Präparat von Merck als eine bräunliche, bröckliche, krystallinische Masse. Die Proben ergaben, daß eine Lösung von 1 pro mille schneller und stärker auf die Pupillen und Accomodation wirkte als Atropin in der Stärke von ½%. Doch hielt die Wirkung weniger lange an und war durch Eserin leichter aufzuheben. In der Stärke von 1 pro mille wurden keine Allgemeinererscheinungen beobachtet; nach der ½% Lösung traten dieselben zuweilen ein.

Das Präparat scheint nach den genannten Autoren vorzüglich dann indicirt zu sein, wenn Atropin selbst in größeren Gaben ungenügend wirkt, namentlich wenn man beabsichtigt Synechien zu zerreißen.

Bei Thieren trat nach meinen Untersuchungen bei subcutaner Anwendung des Hyoscin's in Gaben von ½–1 Mgr. nach 15–30 Min. eine Erweiterung der Pupille ein; eine maximale Mydriasis konnte erst bei stärkeren Dosen erzielt werden. Die Mydriasis hielt immer mehrere Tage an.

An Katzen, wo durch Muscarin (Reizung der Verengerungsnerven) die Pupillen verengt waren, konnte durch Hyoscin eine Erweiterung erzielt werden, nach Physostigmininfillation verengten sich die Pupillen jedoch wieder, was darauf hinzuweisen scheint, daß der Muskel intact bleibt

2) Centralblatt f. pract. Augenhkde V p. 191. 1882.

und nur die Nervenendigungen des N. oculomotorius durch das Hyoscin afficirt werden.

In den Versuchen, welche ich an mir selbst anstellte, wo ich subcutan $\frac{1}{2}$ Mgr. nahm, konnte ich wohl eine Erweiterung der Pupillen, jedoch keine nennenswerthe Accomodationsstörung bemerken; ich konnte nach wie vor feine Schrift deutlich lesen. Die Pupillenerweiterung hielt 3 Tage an.

Bei directer Application des Hyoscin's aufs Auge scheint es energischer und nachhaltiger zu wirken als das Atropin, doch will ich hier nicht näher darauf eingehen, da in kurzer Zeit eine detaillirte Arbeit über diesen Gegenstand, vom Assistenten der hiesigen Augenklinik veröffentlicht wird.

IX. Wirkung des Hyoscin's auf das Rückenmark.

Th. Frazer¹⁾ hat bekanntlich die Entdeckung gemacht, daß das Atropin bei Fröschen sogen. späten Tetanus hervorbringt, welcher manchmal einige Tage nach der Injection eintritt. Die Ursache des Tetanus ist in einer excessiven Reizbarkeit des Rückenmarksgrau und in Folge dessen in einer erhöhten Reflexerregbarkeit zu suchen. Das Gehirn beeinflusst den Tetanus gar nicht. Der Reizung geht eine Lähmung vorher, welche beim Frosch besonders stark ausgesprochen sein soll. Auch an Säugethieren ist eine Reizung des Rückenmarks durch Atropin zu bemerken, doch tritt die lähmende Wirkung mehr in den Vordergrund als die reizende.

Mit Sicherheit tritt Tetanus auf, wenn eine Dosis Atropin subcut. gegeben wird, welche $\frac{1}{1000}$ des Gewichtes des

1) Transactions of the royal Society of Edinburgh 1869. XXV. p. 449.

Frosches beträgt. Die größte Dosis, welche noch Tetanus hervorbrachte war $\frac{1}{785}$.

Es fragt sich nun, hat Hyoscin dieselbe Wirkung aufs Rückenmark, wie das Atropin, oder nicht. Ich habe Fröschen Dosen von $\frac{1}{2}$, 1, 3, 5, 10, 20, 40 und 60 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. subcutan gegeben. Berechnen wir das Gewicht der Frösche welche 30–35 Grm. wiegen, zu 30 Grm. so betrugen diese Gaben $\frac{1}{60000}$, $\frac{1}{30,000}$, $\frac{1}{10,000}$; $\frac{1}{6000}$, $\frac{1}{3000}$, $\frac{1}{1500}$, $\frac{1}{750}$ und $\frac{1}{500}$ des Körpergewichtes. Es trat kein Tetanus auf, weder bald nach der Injection, noch im Verlauf einiger Wochen; die Reflexerregbarkeit blieb also normal. Auch in der motorischen Sphäre waren keine Veränderungen wahrnehmbar, die Frösche waren munter und sprangen, wenn sie unter der Glasglocke hervorgezogen waren im Zimmer umher.

Es scheint also, daß das Hyoscin. hydrochlor. gar nicht auf das Rückenmark einwirkt.

Auch Wood hat gefunden, daß das Hyoscin keinen Tetanus hervorbringt, doch kann ich der Ansicht, daß Hyoscin bei $\frac{1}{500}$ des Gewichtes des Frosches zunehmende Trägheit, mit Verlust der Willkührbewegung und Depression der Reflexerregbarkeit bedingt, nicht beistimmen. Ob die Frösche in Amerika erregbarer sind als bei uns, oder ob das Hyoscin. hydrojodicum resp. hydobromicum intensiver wirken, als das Hyoscin. hydrochloricum. kann ich nicht beurtheilen.

X. Wirkung des Hyoscin's auf das Gehirn.

Atropin erhöht die Reizbarkeit des Gehirns. Bei Menschen treten bekanntlich nach Atropinvergiftung Unruhe, Sinnestäuschungen, Delirien, ja selbst maniakalische Anfälle auf, auch bei Hunden ist die Reizbarkeit der Hirnrinde bei

Darreichung von grösseren Gaben Atropin stark erhöht. Hyoscin wirkt dagegen beim Menschen in Krankheitszuständen, wie später gezeigt wird, lähmend auf das Centralnervensystem, beim Hunde scheint es dagegen, wie aus folgenden Versuche hervorgeht gar keine Wirkung, wenigstens für die elektrische Erregbarkeit des Hirns zu haben.

Einem grossen Hunde, der tracheotomirt ist, wird die motorische Zone, die regio cruciata freigelegt. Vor Beginn des Versuches lassen sich bei einmaliger kurzer Reizung mit dem faradischen Strom beim Spiralenabstand von 85 starke epileptische Krämpfe von 2 Min. Dauer erzielen. Der Hund erholt sich vom Anfall und werden ihm darauf 0,1 Hyoscin. hydrochl. injicirt, 10 Minuten nach der Injection wird beim selben Spiralenabstande gereizt; es treten wieder Krämpfe von derselben Dauer und Intensität auf. Darauf wird wieder 0,1 Hyoscin. hydrochlor. injicirt, auch hier ergibt sich dasselbe Resultat. Zuletzt wurde nochmals 0,1 Hyoscin hydrochlor. injicirt, auch hier können nur Krämpfe beim Abstände von 85 erzielt werden, während beim weiteren Abstände der Spiralen die faradische Reizung keinen Effect hat.

Dieser Versuch zeigt also, dass die elektrische Erregbarkeit beim normalen Hunde für die motorische Zone durch das Hyoscin nicht im geringsten beeinflusst wird.

Auch ein Kaninchen, welches subcutan 200 Mgr. Hyoscin. hydrochl. erhalten hatte, zeigte weder Depression noch Exaltation, es frass ruhig weiter und hatte den Anschein eines vollständig normalen Thieres.

C. Therapeutischer Theil.

I. Wirkung des Hyoscin's auf den gesunden Menschen.

Behufs Feststellung der Wirkung des Hyoscin's auf den gesunden Menschen, stellte ich Versuche an einem intelligenten Wärter und auch an mir selbst an.

Der Wärter J. S., ein kräftiger, grosser Mann erhält um 10 U. 4 Min. Abends 1 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. subcutan. Puls vor der Injection 72 in der Minute. 10 U. 9 Min. Puls 70. 11 U. 12 Min. Puls 70. Es fällt dem S. schwer die Augen aufzuhalten, er hat das Gefühl, als ob etwas auf den Lidern lastet und dieselben herabdrückt. 10 U. 13. Min. Puls 68, die Pupillen erweitern sich.

10 U. 15 M. Der Kopf ist wie mit Blei belastet, sinkt immer wieder auf die Schulter zurück und bedarf es einiger Anstrengung ihn aufrecht zu halten. Die Lider fallen fortwährend zu. Gefühl von Müdigkeit. Trockenheit im Munde. Abgeschlagenheit der Glieder.

10 U. 18 Min. Puls 68. S. klagt, er könne nicht deutlich sehen, bittet man möge ihm gestatten zu Bett zu gehen; da es ihm viel Willenskraft koste, den Schlaf zu überwinden. starker Durst. Pupillen weit.

10 U. 25 Min. Puls 66.

10 U. 38 Min. Puls 66.

10 U. 40 Min. Puls 65.

10 U. 45 Min. Puls 65. S. erhebt sich, der Gang ist schwankend, so dass er mit Mühe bis zum Bett kommen

kann; hier legt er sich sofort hin und schläft nach einigen Minuten ein. Der Schlaf ist fest, weder von Träumen, noch Delirien gestört. Die Respiration tief gleichmässig. Puls 66.

Am nächsten Morgen ist der Kopf ein wenig benommen, doch schwindet dieses nachdem S. sich eine Stunde im Freien aufgehalten hat.

Puls am Morgen 72 in der Minute. Pupillen weit, doch liegen keine Sehstörungen vor.

Der an mir selbst angestellte Versuch ergibt so ziemlich dasselbe Resultat, doch nimmt die Pulsfrequenz nicht ab sondern zu. Mein College Dehio war so freundlich mich zu beobachten, den Puls zu zählen und die Pulscurven aufzunehmen.

Ich injicirte mir um 10 U. 4 Min. Abends $\frac{1}{2}$ Mgr. Hyoscin. hydrochlor. Der Puls vor der Injection 64 in der Minute. Im Verlauf von 10 Minuten fühlte ich nicht die geringste Wirkung. Darauf trat als erstes Symptom ein Herabfinken der Augenlider ein, so dass es einige Anstrengung kostete die Augen auf zu halten. Allmählig stellt sich ein Gefühl von Schwere, jedoch ohne Schmerz im Kopfe ein, der Kopf sank immer wieder auf die Schulter zurück und konnte nur mit Mühe aufrecht gehalten werden. Die Glieder hingen wie Bleiklumpen am Leibe. Große Müdigkeit.

10 U. 55 Min. Puls 68.

10 U. Puls 72. Die Pupillen erweitern sich.

Um 11 U. 5 Min. stellte sich Trockenheit im Halse und großer Durst ein, auch fällt das Sprechen schwer.

11 U. 10 Min. Puls 80. Die Müdigkeit nimmt so überhand, dass ich mit aller Macht gegen den Schlaf kämpfen muss.

11 Uhr 15 Min. Puls 84.

11 U. 20 Min. Puls 85. Pupillen weit.

Während der ganzen Zeit war ich vollständig klar, konnte mir über alles Rechenschaft geben und auf alle Fragen prompt antworten.

Auch konnte ich selbst feine Schrift ohne große Anstrengung lesen. Ich habe weder ein Gefühl von Schwere noch Uebelkeit verspürt.

Um 11 U. 25 Min. erhob ich mich, konnte aber nur schwankend gehen, legte mich zu Bett und schlief sofort ein. Der Schlaf war ruhig und hatte ich keine Träume.

Am nächsten Morgen erwachte ich gegen die Gewohnheit erst um 9 Uhr, während ich sonst um 5 oder 6 Uhr aufwachte und hatte ich leichtes Gefühl von Benommenheit im Kopf. Dieses schwand jedoch nach der Morgenmahlzeit und war ich den Tag über frisch wie gewöhnlich.

Aus meinen Versuchen geht hervor, dass das Hyoscin in Dosen von $\frac{1}{2}$ —1 Mgr. subcutan bei gesunden Menschen ausser Trockenheit im Munde, Erweiterung der Pupillen und großer Schläfrigkeit und Abgespanntheit keine besonderen Wirkungen entfaltet, jedoch hat Wood noch andere Nebenerscheinungen beobachtet und führe ich daher diese Versuche hier ausführlich an.

Dr. A. und Dr. F. nahmen zu je $\frac{1}{2}$ Mgr. Hyoscin. hydrobrom. subcutan. Nach 10 Minuten Schwindel, dieser nahm schnell zu, so dass es unmöglich war grade zu gehen; dieses Gefühl des Rausches war dem des Alcohols ähnlich. Nach einer halben Stunde Trockenheit im Halse und ein starkes Gefühl von Unruhe und ein außerordentliches Gefühl von Schläfrigkeit.

F. hatte ein leichtes Gefühl von Nausea.

A. bot nach einigen Stunden folgenden Status dar: Das Gesicht geröthet, Stimme belegt, Mund trocken, kann

kaum sprechen, sehr schläfrig; es wird ihm schwer Antwort zu geben. Er fühlt sich als ob er 8 Glas Bier getrunken habe. Puls 60.

F. scheint sich in tiefem Schlaf zu befinden und läßt sich durch beträchtliches Lärmen nicht erwecken. Beim Erwachen klagt er über großen Schwindel und sieht schlecht. Puls 48, bei A. der Puls zur selben Zeit 52.

F. blieb schlafend bis ihn jemand weckte, darauf legte er sich wieder hin und schlief bis zum Morgen. Früh war er gesund.

Dr. St. nahm zufällig innerlich eine kleine Quantität einer starken Lösung Hyoscin. hydrobrom. zu sich.

Die ersten Symptome Schwindel und undeutliches Sehen. Unmöglichkeit gerade zu gehen, welche zu Stande kam in Folge eines Mangels der Coordination in den Bewegungen; ungefähr eine Stunde später war er stupide und schläfrig, es war ihm als ob ein großes Gewicht an den Augenlidern hänge, die er mit großer Mühe öffnen konnte. Puls 60. Weiter bestand ein Gefühl des Schwimmens im Kopf und bald darauf war das Verlangen nach Schlaf unwiderstehlich, aber der Schlaf, welcher eintrat war nur leicht und voller Träume, etwas später trat deutliches Gefühl von Suffocation ein mit Schmerz in der Stirn, noch später, als der Dr. wieder im Stande war über sich selbst Rechenschaft zu geben, sagte er Folgendes aus: »Mein Kopf fing mir an zu schmerzen, als ob ein festes Band um die Stirn geschmiedet wäre, die Athmung war zwar nicht erschwert, befreite mich aber nicht von einem Gefühl der Suffocation, welches mich zwang von Zeit zu Zeit einen tiefen Athemzug zu machen.« Er war unbefinnlich, konnte auf Fragen nicht Antwort geben und wankte mühsam ins Bett wo er sofort einschlief. Der Schlaf dauerte einige Stunden an, war durch unruhige Träume ge-

stört, darauf erwachte er, fühlte Unbehagen, warf sich im Bett umher; besonders belästigte ihn das Gefühl, als ob eine Last auf ihm läge. Er brachte den Rest der Nacht unruhig zu. Am Morgen war er wohl, nur hatte er Kopfschmerz und ein unbehagliches Gefühl.

Auf den Puls des gefunden Menschen scheint das Hyoscin, wie schon oben erwähnt, keine constante Wirkung zu haben. Die Pulscurven blieben sich, wie ich mich überzeugt habe, an Höhe und Regelmäßigkeit gleich.

II. Wirkung des Hyoscin's auf Geisteskranke.

Schon längst hat sich in der Psychiatrie das Bedürfnis ein sicheres Schlaf- und Beruhigungsmittel für aufgeregte und tobstüchtige Patienten ausfindig zu machen, geltend gemacht. Chloral, Acetol, Paraldehyd, Hypnon, Urethan, Bromkali und die Opiumalkaloide wirken in sehr vielen Fällen garnicht, das Morphinum muß mit Vorsicht angewandt werden, da es leicht Collapsse erzeugt, auch wirkt es nicht prompt.

In neuerer Zeit wurde von Lawson¹⁾ das Hyosciamin als Hypnoticum empfohlen. Die Anwendung dieses Mittels in der Psychiatrie und Nervenpathologie ist nicht neu, da schon im vorigen Jahrhundert Störck in Wien die Mutterpflanze als vortreffliches Sedativum bei Manie und verschiedenen Neurosen empfohlen hat. Später folgten mit ähnlichem Erfolge Fothergill und Michea. Doch gerieth dieses Mittel in Vergessenheit und wurde erst 1875 von Lawson in Form des Alkaloid's wieder in die psychiatrische Praxis eingeführt. Im Jahre 1879 wurde das krySTALLIRTE

1) West Riding Asylum Reports. 1875-1876.

Hyoscyamin von Mendel¹⁾ bei Zereifungsfüchtigen mit gutem Erfolg angewandt; das Mittel wurde subcutan gegeben und betrug die höchste Gabe 3 Mal tägl. 1 Ctgr. Mendel fand, daß der Kranke, so lange er unter dem Einfluß des Mittels steht, nicht zerreißt; er glaubt die Wirkung auf Lähmung der motorischen Centren zurückzuführen.

In den Jahren 1879—1882 liegen von englisch-amerikan. Seite sehr viele Berichte über die Wirkung des Hyoscyamin's vor. Es geht aus allem hervor, daß das Hyoscyamin beruhigend wirkt, doch wird durch das amorphe Präparat die Wirkung prompter und besser erzielt als durch das krySTALLINISCHE.

Im Januar 1880 wurde der therapeutischen Gesellschaft in New-York von einer Commission eine eingehende Mittheilung über den Gebrauch des Hyoscyamin's gemacht, wonach dasselbe besonders bei acuter Tobfucht Anwendung verdient. E. L. Seguin²⁾ stellte als Indication für Anwendung des Hyoscyamin's alle Aufregungszustände, Chorea, Paralysis agitans, Hysteroepilepsie auf. Die schlafmachende Wirkung sei stärker als beim Chloral, die Dauer der epileptischen Anfälle werde stets abgekürzt.

Nach Sepilli³⁾ verdient das Mittel höchstens bei der periodischen Manie Empfehlung. Als gemeine Indication gelten: Schlaflosigkeit, Verfolgungswahn und Zerstörungsfucht. Als Antispasmodicum wird es bei Paralysis agitans, Epilepsie, Chorea, Tabes dorsalis mit sedativer aber kaum heilender Wirkung gebraucht.

C. Reinhard⁴⁾ prüfte das amorphe Alkaloid an Epi-

1) Allg. Zeitschrift für Psychiatrie XXXVI 2 u. 3 p. 366. 1879.

2) Archiv of Medic. V 2 1880 pag. 280.

3) Revs. di frenatria e di med. leg. VII p. 62. 1881.

4) Arch. für Psychiatrie u. s. w. XI p. 391. 1880.

leptikern und Geisteskranken, denen er es in Dosen bis zu 2 Mal tägl. 2 Mgr. subcutan gab. Das Mittel wirkte in manchen Fällen von Manie und Tobfucht beruhigend und abkürzend auf den Verlauf. Bei Epileptikern wurde zuweilen die Zahl und Intensität der Anfälle vermindert. Gefäß-, Lungen- und Herzkrankheiten bildeten Contraindicationen.

Schüle¹⁾ sprach sich in der 15. Versammlung der süd-west-deutschen Irrenärzte gegen den Gebrauch des Hyoscyamin's aus, indem er angab, das Mittel habe außer Trockenheit im Munde und Rachen, Accomodations- und Coordinationsstörungen, noch andere sehr lästige Nebenwirkungen, von welchen er folgende nennt:

1) Schlingkrampf und Schlundtrockenheit, so daß feste Speisen nicht mehr geschluckt werden können.

2) Sinnestäuschungen.

3) Sensorielle oder directe psychische Störungen, Hallucinationen des Gehörs. Schreckhafte Träume.

4) Furchtbare Muskelschmerzen in den Beinen.

5) Herabgehen der Ernährung und des Körpergewichts.

Wenn man die ganze Litteratur über das Hyoscyamin unbefangen überblickt, so scheint es als ob dieses in kleineren Dosen und selten gegeben in vielen Fällen, doch nicht immer beruhigend und schlafmachend auf tobfüchtige Patienten wirkt, doch treten dabei Trockenheit im Halfe Coordination und Accomodationsstörungen auf. Die von Schüler angegebenen weiteren Erscheinungen sind Folge von zu großen Dosen und langem Gebrauch. Am besten wirkt aber das amorphe Hyoscyamin.

Die Thatfache, daß das amorphe Hyoscyamin, welches doch ein unreines Präparat ist, sich in vielen Fällen von Gei-

1) Allg. Zeitschr. für Psychiatr. XL p. 276 1882.

teskrankheiten als ein beruhigendes schlafmachendes Mittel erwiesen hat, legte den Gedanken nahe, daß das aus ihm gewonnene reine Alcaloid — das Hyoscin — dieselbe Wirkung vielleicht im höheren Grade ohne lästige Nebenerscheinungen haben könne.

Die ersten Versuche darüber wurden von Gnauck¹⁾ angestellt. Die Dosis betrug 1—2 Mgr. subcutan, das Mittel wirkte beruhigend schlafmachend, doch nicht schmerzstillend. Der Effect trat gewöhnlich nach 12 Minuten ein. Nebenerscheinungen: Trockenheit im Halse, Pupillenerweiterung, taumelnder Gang, Gefühl von Benommenheit und Druck im Kopf, dann wurde zuweilen Zittern, Hitzegefühl, Uebelkeit, erschwertes Athmen und Delirien beobachtet. Der Schlaf war ruhig und fest am nächsten Tage war häufig noch Eingenommenheit des Kopfes und Schwindel zu bemerken.

Auch Wood hat in 8 Fällen von Geisteskrankheiten Hyoscin angewandt und immer Schlaf erzeugen können.

Ich habe im Juli, August und September dieses Jahres an 10 Patienten der hiesigen psychiatrischen Klinik 101 Injectionen von Hyoscin hydrochlor. in Gaben von $\frac{1}{2}$ —1 Mgr. gemacht und jedesmal Schlaf erzeugen können, ohne jemals bedrohliche Nebenerscheinungen zu bemerken. Der Schlaf trat gewöhnlich 10—12 Min. nach der Injection ein, so daß die Trockenheit im Halse und die übrigen Erscheinungen, den Patienten nicht lange belästigt haben. Der Schlaf dauert 5—8 Stunden und klagten die Patienten höchstens am nächsten Morgen über Benommenheit des Kopfes, während in vielen Fällen gar keine Nachwirkungen gespürt wurden. Das Hyoscin wurde nur in solchen Fällen gegeben wo die

anderen beruhigenden Mittel wie Chloral, Bromkali, Paraldehyd und Urethan — nicht halfen.

Ich gebe hier die Krankengeschichte in extenso wieder:

Fall I. Emilie J. 41 a. n. Diagnose: Dementia nach Puerperalmanie. Häufig Aufregungszustände mit starker motorischer Unruhe. Schwatzhaftigkeit, Gewaltthätigkeit gegen das Wartepersonal. Während der Menfes häufig vollständig tobüchtig und zerstörend. Hier ist früher Hyoscyamin in Gaben bis zu 1 Ctgrm. versucht worden, doch ohne Resultat. 6 Injectionen von Hyoscin hydrochlor. zu $\frac{1}{2}$ Mgr. Schlaf nach 15 Min. Dauer des Schlafes 4—5 Stunden. 10 Injectionen von 1 Mgr. jedesmal nach 10—12 Minuten Schlaf. Dauer des Schlafes 6—7 Stunden. In einer Woche wurden 4 Injectionen zu je 1 Mgr. gemacht, ohne daß das Körpergewicht herabging.

Fall II. Jenny B. 25 a. n. Diagnose: Dementia nach primärer Verrücktheit. Häufige Aufregungszustände mit schlaflosen Nächten. Pat. läuft in dieser Periode Tag und Nacht hin und her und schreit. 14 Injectionen zu 1 Mgr. Schlaf nach 10—12 Minuten. Dauer des Schlafes 7—8 Stunden.

Fall III. M. v. D. 34 a. n. Diagnose: Periodische Manie. Die Intermissionen dauerten früher Wochen ja Monate, jetzt nur einige Tage. Während der Menfes stark aufgeregt, in dieser Zeit werden auch die Nächte schlaflos. Früher Hyoscyamin versucht worden in Gaben bis zu 1 Ctgrm., jedoch ohne Erfolg. 15 Injectionen von Hyoscin hydrochlor. zu je 1 Mgr. Schlaf nach 12 Min. Dauer des Schlafes 6—7 Stunden.

Fall IV. Anna L. 34 a. n. Diagnose: Paranoia. Hin und wieder Aufregungszustände, besonders in der Nacht. Pat. glaubt sie werde überfallen und schläft gar nicht. 8 Injectionen zu je 1 Mgrm. Schlaf nach 10 Minuten. Dauer des Schlafes 8—9 Stunden.

Fall V. Elise U. 25 a. n. Diagnose: Melancholie. Patient verbringt häufig die Nächte schlaflos, wimmert und weint. Keins von den innerlichen beruhigenden Mitteln wird genommen. 6 Injectionen von je 1 Mgr. Schlaf nach 12 Minuten. Dauer des Schlafes 5—6 Stunden.

Fall VI. Lena Th. 22 a. n. Diagnose: Puerperale Manie. Grobe Schwatzhaftigkeit und motorische Unruhe.

Häufig schlaflose Nächte. 8 Injectionen zu je 1 Mgr. Schlaf nach 12 Minuten. Dauer des Schlafes 6—7 Stunden.

Fall VII. Anna S. 30 a. n. Diagnose: Paranoia hallucination. 7 Injectionen von je 1 Mgrm. bei Aufregungszuständen. Schlaf nach 10 Minuten.

Fall VIII. Marri K. 55 a. n. Diagnose: Melancholie. Häufige Angst und Aufregungszustände, dabei kein Schlaf. 9 Injectionen von je 1 Mgr. Schlaf nach 12 Minuten. Dauer 6—7 Stunden.

Fall IX. Jürri W. 30 a. n. Diagnose: Paralysis progressus. Pat. wurde Anfang August tobsüchtig alle 2 Tage eine Injection von 1 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. Mitte August bekam er plötzlich eine Phlegmone, am Arm, die allmählig zum Aufbruch kam. Pat. rieb den Arm am Tage am Gitter seiner Zelle herum und schmierte verschiedenes auf die Wunde, so daß in großer Ausdehnung die Haut gangränös wurde. Pat. riß jeden Verband ab bis ein gefensterter Gypsverband angelegt wurde, doch auch jetzt führte er noch immer Bewegungen mit dem Arm aus, so daß dieser nicht abschwellen wollte. Pat. erhielt jetzt täglich 2 Mal Hyoscin was ihm die Möglichkeit nahm den Arm zu bewegen, in Folge dessen schwoll der Arm bald ab und die Wunde reinigte sich. Am Tage erzeugte das Hyoscin nur Ruhe, während es am Abend Schlaf schaffte. Im Ganzen 18 Injectionen.

Fall X. Jahn R. 75½ a. n. Dementia. secundaria. Hin und wieder Aufregungszustände. 5 Injectionen von je ½ Mgr. regelmäßige Schlaf von 5—6 Stunden.

Es ist mir wie aus vorigem ersichtlich gelungen, fast bei allen Krankheitsformen die mit Aufregungszuständen einhergehen durch Hyoscin Schlaf oder wenigstens Ruhe zu schaffen, selbst wenn die andern hierher gehörigen Mittel gar nicht gewirkt hatten.

Meines Erachtens verdient das Hyoscin bei allen Psychosen die mit Aufregungszuständen und Toben einhergehen, eine verbreitete Anwendung.

Aufgeregte Patienten, die wochenlang nicht schlafen, kommen bekanntlich in der Ernährung stark zurück, alle

bisher bekannten Beruhigungsmittel wirken hier unsicher oder garnicht, während das Hyoscin prompt Schlaf oder Ruhe erzeugt; dieses muß natürlich günstig auf die Ernährung des Körpers und Gehirns wirken, wodurch möglicherweise die Psychose einen schnelleren Verlauf zur Heilung nimmt.

Bei Patienten mit Verfolgungswahn habe ich häufig die Erfahrung gemacht, daß sie bei Darreichung innerlicher Mittel zu essen aufhören, weil sie glauben, man habe ihnen Gift gegeben, auch hier ist das Hyoscin am Platz und wird dadurch den Calamitäten einer künstlichen Ernährung vorgebeugt.

Besonders sind es aber die chirurgischen Krankheiten, welche Ruhe zur Heilung erheischen; und bietet das Hyoscin hier sehr gute Dienste.

Bei somatischen Krankheiten mit Schlaflosigkeit, ist meiner Ueberzeugung nach das Hyoscin vollständig unnöthig, da wir hier eine Menge guter Beruhigungs- und Schlafmittel besitzen.

III. Wirkung des Hyoscin's auf andere Kranke.

Eine weitere therapeutische Verwendung des Hyoscin's kann nach Edleffen und Illing¹⁾ stattfinden:

1) Bei Keuchhusten der Kinder. Es wurde in 6 Fällen gebraucht; 3 mal mit entschieden günstiger Wirkung, 3 mal hatte es einen zweifelhaften Erfolg (Dosis 0,025 der Base: 100 1—2 mal tägl. 1 Theelöffel in Form des Hyoscin. hydrochlor).

2) Bei Asthma. In 5 Fällen wurde der Anfall abgekürzt oder bedeutend gemildert; in 1 Fall trat nach ungewöhnlich großer Dosis vollständige Coupierung des Anfalls und bedeutende Verlängerung der Pause zwischen 2 An-

1) Med. Centralbl. XIX 23. 1881.

fallen ein. (Dosis 0,03 der Base : 100 1—2 mal tägl. ein Theelöffel in Form des Hyoscin. hydrojod. und hydrochlor.).

3) Bei Enteralgie. Es trat rasche vollständige Beseitigung der Schmerzen ein. In 2 Fällen in Gaben wie beim Asthma angewandt.

4) Epilepsie (Abends 1, 2 Mgr. in Form des Hyosc. hydrojod.). In einem Falle zeigte sich eine Verminderung der Zahl der Anfälle.

Auch Claussen¹⁾ hat gute Erfolge mit dem Hyoscin bei Asthma erzielt, in 1 Fall konnte er die Anfälle coupiren und die Intervalle zwischen je 2 Anfällen verlängern, im 2^{ten} Fall trat Besserung nach Darreichung des Hyoscins ein.

In 2 Fällen von Enteralgie angewandt, beseitigte das Hyoscin rasch die Schmerzen, während in einem Fall von Trigemini-Neuralgie eine augenscheinliche Besserung eintrat.

Die Schweisssecretion bei Phtisikern soll nach Claussen durch Hyoscin vermindert werden, und empfiehlt er es daher bei profusen Nachtschweissen der Phtisiker.

Nach Abschluss meiner Arbeit ist noch eine Abhandlung²⁾ über das bromwasserstoffsaure Hyoscin als Hypnoticum in der Privatpraxis von Francis L. und John R. Haynes in Philadelphia erschienen. Verfasser haben 338 Dosen bei 57 Patienten gegeben. Es handelte sich fast nur um Schlaflosigkeit bei somatischen Krankheiten, so wurde es z. B. auch bei Schlaflosigkeit nach Hühneraugen (!) und Zahnschmerzen gegeben. Dann bei acuten fieberhaften Krankheiten (!) wie Pneumonie, Typhus etc.

Im Ganzen Grossen haben Verf. folgende 7 Wirkungen wahrgenommen.

1) Diss. Kiel. 1883.

2) Therapeutie Gazette. 15 Sept. 1886. p. 594.

1. Muffitirende Delirien und Gesichtshallucinationen bei 13 Personen.

2. Schlaf, manchmal wie natürlich, manchmal gestört.

3. Intensive Röthung des ganzen Gesichtes mit Empfindung von Hitze am ganzen Körper. Im Gegensatz zu den sonstigen Belladonnaalcaloiden hat es auf die Respiration keinen Einfluss.

Bleichheit des Gesichtes wurde viel häufiger wahrgenommen als Röthung (?)

4. Muskelschwäche, bisweilen recht hochgradig.

5. Kopfschmerzen, bisweilen des ganzen Craniums, bisweilen beschränkte er sich auf die Interparietalfutur (?) oder Stirn.

6. Trockenheit der Kehle und des Mundes.

7. Erweiterung der Pupillen und Sehstörungen.

D. Toxicologischer Theil.

Tödtlich scheint das Hyoscin auf Thiere nicht zu wirken, denn eine Katze von 1250 Grm. blieb sogar nach Application von 600 Mgr. noch am Leben. Ein kleines Kaninchen, welches 200 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. erhalten hatte, blieb nicht nur am Leben, sondern zeigte keine Vergiftungsercheinungen. Nur ein kleiner junger Hund starb mir, doch war das Thier erst eben von der Mutterbrust entwöhnt, und könnte dieses vielleicht die Ursache gewesen sein.

Auf die Circulation wirkt das Hyoscin sehr wenig ein, es lähmt den Hemmungsapparat, wodurch die Herzaction nur kräftiger werden kann. Bei Kaninchen scheint es auch in dieser Hinsicht gar keine Wirkung zu entfalten.

Die Respiration wird bei Kaninchen und Katzen nicht beeinflusst, bei Hunden tritt nach sehr grossen Dosen Dyspnoe ein.

Als Vergiftungsercheinungen sind beim Thiere zu verzeichnen, Erweiterung der Pupillen und Trockenheit im Halse.

An zwei Katzen habe ich Krämpfe beobachtet. Die Thiere waren circa 5 Stunden aufgebunden und glaube ich die Krämpfe auf die unbequeme Lage zu beziehen, da, wie bei Hunden bewiesen, die Reizbarkeit des Hirns durch Hyoscin nicht verändert wird.

Das Hyoscin ist ein Antagonist des Pilocarpin's (Muscarin's und Nicotin's). In Versuch XVII, wo bei

einem Hunde nach Injection von 2 Ctgr. Pilocarpin alle für dieses Gift charakteristischen Erscheinungen wie Erbrechen, Speichelfluss, Durchfall auftraten, konnten alle Erscheinungen durch Hyoscin sofort aufgehoben werden.

An Menschen habe ich ausser Coordinationsstörung, Erweiterung der Pupillen, Benommenheit des Kopfes und Trockenheit im Halse, bei Injection von 1 Mgr. keine weiteren Vergiftungsercheinungen constatiren können.

Doch haben andere Autoren Sinnestäufungen, Delirien, Uebelkeit, Zittern, Suffocationsercheinungen bei Darreichung derselben Dosis beobachtet.

Bis jetzt wurde nur Hyoscin. hydrojod. und hydrobrom. verwandt, während ich das salzsaure Präparat brauchte, und scheint dieses milder zu wirken als die andern beiden Salze.

In neuester Zeit sind in einem Falle, bei Darreichung von 2 Mgr. Hyoscin. hydrobrom. per os, von Root¹⁾ starke Vergiftungsercheinungen gesehen worden.

Eine Dame, die an Schlaflosigkeit litt, erhielt per os 2 Mgr. Hyoscin. hydrobrom. Bald darauf verfiel Pat. in einen tiefen Stupor. Respiration flach. 50 pro Min. Puls 96 voll. Zunge und Mund trocken. Pupillen stark erweitert. Gesichtsfarbe bläulich. Convulsive Bewegungen der unteren Extremitäten. Schluckbeschwerden, zuletzt vollständiges Schluckunvermögen. Der Zustand dauerte 2 Stunden, worauf es möglich war Pat. zu erwecken, alsdann verfiel sie in einen sanften Schummer.

Bei der Section getödteter Thiere finden sich nie nach Hyoscininjectionen irgend welche pathologische Veränderungen.

1) P. S. Root. Note über das bromwasserstoffsäure Hyoscin. Therapeutical Gazette vom 15. Sept. 1886.

E. R e f u m é.

1) Das Hyoscin lähmt den Hemmungsapparat des Herzens und hebt die Vaguserregbarkeit auf.

2) Das Hyoscin erweitert an isolirten Organen die Gefäße.

3) Das vasomotorische Centrum wird vom Hyoscin nicht beeinflusst.

4) Der Puls wird bei Thieren beschleunigt, doch weniger als durch Atropin. Beim Menschen hat das Hyoscin so gut, wie keinen Einfluss auf die Pulsfrequenz.

5) Die Respiration wird bei Katzen und Kaninchen durch das Hyoscin nicht beeinflusst. Bei Hunden tritt erst bei größeren Dosen Dyspnoe auf.

Beim Menschen wirkt das Hyoscin auf die Respiration gar nicht ein.

6) Die Speichelsecretion wird durch Hyoscin aufgehoben.

7) Die Darmbewegung wird durch Hyoscin aufgehoben, wo sie durch Nervenreize gesteigert ist. Die Darmmuskulatur bleibt intact.

8) Die Pupillen werden durch Hyoscin erweitert.

9) Das Rückenmark wird durch Hyoscin nicht beeinflusst; bei Fröschen fehlt der späte Tetanus, es unterscheidet sich also hierin vom Atropin.

10) Die electriche Erregbarkeit des Gehirns bleibt bei Hyoscindarreichung normal, während sie bei Atropin steigt.

11) Auf gesunde Menschen wirkt das Hyoscin gewöhnlich narcotisch.

12) Auf aufgeregte und tobüchtige Geisteskranke wirkt das Hyoscin in jedem Fall schlafmachend und beruhigend.

13) Das Hyoscin wird zum größten Theil durch die Nieren ausgeschieden.

F. Versuchsprotocolle.

Versuch I.

2 Fröschen wird das Herz freigelegt. Dem Frosch *A* werden 2 Tropfen einer Muscarinlösung in der Nähe des Herzens beigebracht, ebenso dem Frosche *B*. Frosch *A*: nach einigen Minuten Herzstillstand in der Diastole. Frosch *B*: hier tritt der Herzstillstand erst nach Instillation eines weiteren Tropfens der Muscarinlösung ein.

10 Minuten nach der Muscarininstillation wird dem Frosche *A* 1 Tropfen einer Lösung von 0,01:10 Hyoscin. hydrochlor. = 0,06 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. = 0,04 Mgr. Hyoscin. pur. auf's Herz gebracht, worauf nach einigen Sekunden hin und wieder Contractionen auftreten; nach 2 Min. schlägt das Herz ganz normal. Das Controllherz des Frosches *B* verharrt in diastolischem Stillstande.

Versuch II.

Die Herzen zweier Frösche werden wiederum durch je 2 Tropfen einer Muscarinlösung in Stillstand versetzt. Darauf dem Frosche *A* 1 Tropfen von der vierfach verdünnten vorigen Lösung von Hyoscin. hydrochlor. auf's Herz gebracht. Nach einigen Sekunden treten Contractionen auf, nach einigen Minuten normaler Herzschlag. Das Controllherz des Frosches *B* verharrt im diastolischen Stillstand.

Versuch III.

Die Hyoscinlösung wird noch auf die Hälfte verdünnt. Davon wird 1 Tropfen auf das Herz eines mit Muscarin vergifteten Frosches gebracht, es treten einige Contractionen auf, doch will das Herz nicht normal schlagen; darauf wird ein weiterer Tropfen derselben Lösung auf's Herz applicirt, wonach das Herz normal zu schlagen beginnt. Das Muscarinherz des Controllfrosches befindet sich im diastolischen Stillstand.

Versuch IV.

2 Fröschen wird das Herz freigelegt, das Herzbändchen durchschnitten, darauf die Medulla oblongata frei präparirt. Bei faradischer Reizung der Medulla, wie auch des Herzsinus erfolgt ein diastolischer Stillstand des Herzens. Dem Frosch *A* werden darauf 0,06 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. auf's Herz applicirt, dem Frosch *B* dagegen 0,015 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. Jetzt kann weder beim Frosche *A* noch beim Frosche *B*, selbst bei Anwendung der stärksten Ströme, ein Herzstillstand erzeugt werden. Ein Controllversuch ergibt dasselbe Resultat.

Durchströmungsversuche

A. an Fröschen.

Versuch V.

Normalflüssigkeit.

1 Minute	2 1/2 Ccm.
2 Minute	1 1/2 Ccm.
3 Minute	1 1/2 Ccm.
4 Minute	1 Ccm.
5 Minute	1 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,002 : 40.

1 Minute	2 $\frac{1}{2}$ Ccm.
2 Minute	7 Ccm.

Normalflüssigkeit.

1 Minute	6 Ccm.
2 Minute	5 Ccm.
3 Minute	5 Ccm.
4 Minute	4 $\frac{1}{2}$ Ccm.
5 Minute	4 Ccm.
6 Minute	4 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,002 : 40.

1 Minute	5 Ccm.
2 Minute	5 $\frac{1}{2}$ Ccm.
3 Minute	7 $\frac{1}{2}$ Ccm.

Normalflüssigkeit.

1 Minute	5 Ccm.
2 Minute	4 $\frac{1}{2}$ Ccm.
3 Minute	4 $\frac{1}{2}$ Ccm.
4 Minute	4 Ccm.
5 Minute	3 Ccm.
6 Minute	3 $\frac{1}{2}$ Ccm.
7 Minute	3 Ccm.

Hyoscin. 0,002 : 40.

1 Minute	4 Ccm.
2 Minute	4 Ccm.
3 Minute	4 Ccm.
5 Minute	5 Ccm.
6 Minute	4 $\frac{1}{2}$ Ccm.

Versuch VI.

Frosch.

Normalflüssigkeit.

1 Minute	12 Ccm.
2 Minute	10 Ccm.
3 Minute	12 Ccm.
4 Minute	12 Ccm.
5 Minute	12 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,002 : 40.

1 Minute	23 Ccm.
2 Minute	22 Ccm.
3 Minute	23 Ccm.

Normalflüssigkeit.

1 Minute	15 Ccm.
2 Minute	15 Ccm.
3 Minute	12 Ccm.
4 Minute	12 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,002 : 40

1 Minute	25 Ccm.
2 Minute	25 Ccm.
3 Minute	23 Ccm.

Normalflüssigkeit.

1 Minute	16 Ccm.
2 Minute	15 Ccm.
3 Minute	13 Ccm.

Versuch VII.

Frosch.

Normalflüssigkeit.

1 Minute	10 Ccm.
2 Minute	8 Ccm.

3 Minute	5 Ccm.
4 Minute	5 Ccm.

Hyoscin. 0,001 : 40.

1 Minute	6 Ccm.
2 Minute	9 Ccm.
3 Minute	9 $\frac{1}{2}$ Ccm.

Normalflüssigkeit.

1 Minute	7 Ccm.
2 Minute	5 Ccm.
3 Minute	5 Ccm.
4 Minute	4 Ccm.

Hyoscin. 0,001 : 40.

1 Minute	6 Ccm.
2 Minute	7 $\frac{1}{2}$ Ccm.
3 Minute	7 Ccm.

Normalflüssigkeit.

1 Minute	5 Ccm.
2 Minute	4 Ccm.

Durchströmungsverfuche an überlebenden Organen von Warmblütern.

Versuch VIII.

Schafsniere eines im Laboratorium gefchlachteten Thieres. Druck 120 Mm.

Normales Blut.

1 Minute	30 Ccm.
2 Minute	35 Ccm.
3 Minute	30 Ccm.
4 Minute	20 Ccm.

5 Minute	15 Ccm.
6 Minute	15 Ccm.
7 Minute	15 Ccm.
8 Minute	15 Ccm.

Hyoscin. hydrochl. 1 Mgr. : 120,0 Blut.

1 Minute	15 Ccm.
2 Minute	25 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	20 Ccm.
2 Minute	20 Ccm.
3 Minute	18 Ccm.
4 Minute	17 Ccm.
5 Minute	18 Ccm.
6 Minute	16 Ccm.
7 Minute	16 Ccm.
8 Minute	15 Ccm.
9 Minute	15 Ccm.
10 Minute	15 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,0005 : 120 Blut.

1 Minute	18 Ccm.
2 Minute	22 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	15 Ccm.
2 Minute	15 Ccm.
3 Minute	15 Ccm.
4 Minute	13 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,00025 : 120 Blut.

1 Minute	15 Ccm.
2 Minute	15 Ccm.
3 Minute	13 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	11 Ccm.
2 Minute	10 Ccm.
3 Minute	8 Ccm.
4 Minute	8 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,00025 : 120 Blut.

1 Minute	10 Ccm.
2 Minute	10 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	8 Ccm.
2 Minute	7 Ccm.
3 Minute	6 Ccm.
4 Minute	5 Ccm.
5 Minute	6 Ccm.
6 Minute	5 Ccm.

Versuch IX.

Schafsniere.

Normales Blut.

1 Minute	20 Ccm.
2 Minute	15 Ctm.
3 Minute	13 Ccm.
4 Minute	10 Ccm.
5 Minute	8 Ccm.
6 Minute	8 Ccm.
7 Minute	8 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,0005 : 120 Blut.

1 Minute	10 Ccm.
2 Minute	12 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	10 Ccm.
2 Minute	11 Ccm.
3 Minute	11 Ccm.
4 Minute	11 Ccm.
5 Minute	11 Ccm.
6 Minute	11 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,0005 : 120 Blut.

1 Minute	11 Ccm.
2 Minute	11 Ccm.
3 Minute	10 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	9 Ccm.
2 Minute	9 Ccm.
3 Minute	9 Ccm.
4 Minute	9 Ccm.
5 Minute	7 Ccm.
6 Minute	7 Ctm.
7 Minute	6 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,0005 : 120 Blut.

1 Minute	8 Ccm.
2 Minute	8 Ctm.
3 Minute	8 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	5 Ccm.
2 Minute	4 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,0005 : 120 Blut.

1 Minute	5 Ccm.
2 Minute	5 Ccm.
3 Minute	5 Ccm.

Versuch X.**Schafsniere.****Normales Blut.**

1 Minute	40 Ccm.
2 Minute	30 Ccm.
3 Minute	20 Ccm.
4 Minute	20 Ccm.
5 Minute	20 Ccm.

Hyoscin. hydrochl. 0,001 : 120 Blut.

1 Minute	23 Ccm.
2 Minute	25 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	17 Ccm.
2 Minute	15 Ccm.
3 Minute	12 Ccm.
4 Minute	11 Ccm.
5 Minute	8 Ccm.
6 Minute	8 Ccm.

Hyoscin. hydrochl. 0,001 : 120 Blut.

1 Minute	9 Ccm.
2 Minute	9 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	5 Ccm.
2 Minute	6 Ccm.
3 Minute	5 Ccm.
4 Minute	4 Ccm.

Hyoscin. hydrochl. 0,001 : 120 Blut.

1 Minute	5 Ccm.
2 Minute	5 Ccm.
3 Minute	4 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	2 Ccm.
2 Minute	2 Ccm.

Versuch XI.**Kalbsniere.****Normales Blut.**

1 Minute	20 Ccm.
2 Minute	5 Ccm.
3 Minute	5 Ccm.
4 Minute	7 Ccm.
5 Minute	9 Ccm.
6 Minute	7 Ccm.
7 Minute	5 Ccm.
8 Minute	5 Ccm.

Hyoscin. hydrochl. 0,005 : 120 Blut.

1 Minute	5 Ccm.
2 Minute	6 Ccm.
3 Minute	9 Ccm.
4 Minute	9 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	7 Ccm.
2 Minute	7 Ccm.
3 Minute	8 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,005 : 120 Blut.

1 Minute	10 Ccm.
2 Minute	10 Ccm.

Normales Blut.

1 Minute	7 Ccm.
2 Minute	7 Ccm.
3 Minute	8 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,005 : 120 Blut.

- 1 Minute 10 Ccm.
2 Minute 10 Ccm.

Normales Blut.

- 1 Minute 10 Ccm.
2 Minute 8 Ccm.
3 Minute 8 Ccm.
4 Minute 8 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,005 : 120 Blut.

- 1 Minute 8 Ccm.
2 Minute 9 $\frac{1}{4}$ Ccm.
3 Minute 10 Ccm.

Normales Blut.

- 1 Minute 8 Ccm.
2 Minute 8 Ccm.
3 Minute 6 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,005 : 120 Blut.

- 1 Minute 9 Ccm.

Normales Blut.

- 1 Minute 7 Ccm.
2 Minute 5 $\frac{1}{2}$ Ccm.
3 Minute 6 Ccm.

Hyoscin. hydrochlor. 0,005 : 120 Blut.

- 1 Minute 9 Ccm.

Normales Blut.

- 1 Minute 6 Ccm.
2 Minute 5 Ccm.

Versuch XII.

Katze von 1270 Grm. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden. In der linken Jugularis ist die Venen-canüle eingebunden, und wird in dieselbe das Hyoscin injicirt.

Zeit.	Menge des injicirten Hyoscin. hydrochlor. in Mgr.	Blutdruck.	Bemerkungen.
9 ^b 53"	0	98—100	
10 5	0,5	98—100	
10 15	0,5	100—116	Pupillen erweitern sich.
10 20	—	110—120	
10 25	1,0	120—125	
10 28	—	110—120	
10 30	—	110—120	
10 35	1,0	96—104	
10 40	—	96—104	
10 45	1,5	100—120	
11 5	2,0	90—100	
11 15	2,0	90—100	
11 25	2,0	90—100	Pupillen ad maximum erweitert.

Während des Versuches Puls und Respiration gut. Die Katze wird losgebunden, die Wunde vernäht. Am nächsten Tage hat sich die Katze vollständig erholt, läuft herum und frisst alle vorgelegte Speisen.

Versuch XIII.

Hund von 7300 Grm. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden. In der linken vena jugularis die Venen-canüle. Beide Vagi freigelegt.

Zeit.	Menge des injicirten Hyosc. hydrochlor. in Mgr.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Respiration in d. Min.	Bemerkungen.
10 ^a 15"	0	80	140—180	30	
10 40	0	81	140—180	32	
10 45	0	81	150—180	32	
10 47	0	84	150—170	33	
10 50	0	84	150—170	32	
10 55	0	84	150—170	32	Reizung des linken Vagus bei 150 Spiralen - Abstand. Starkes Absinken des Blutdruckes.
10 58	0	86	150—180	32	
10 59	0,5	93	150—180	33	
11 2	—	108	150—180	33	
11 4	—	—	—	—	Reizung des linken und rechten Vagus bei demselben Spiralen - Abstände, wie vorher, ergiebt kein Absinken d. Blutdruckes. Beim Abstände von 130 sinkt d. Blutdruck gleichfalls nicht.
11 5	—	108	150—170	40	
11 7	0,5	109	180—200	35	
11 11	—	110	180—190	35	Pupillen stark erweitert.
11 15	—	110	180—190	35	Bei vollständig übereinandergeschobenen Spiralen, bei Vagusreizung, kein Absinken des Blutdruckes.
11 16	0,5	—	180—190	—	
11 20	—	116	180—190	45	
11 25	—	120	180—190	45	
11 30	2,0	128	180—190	50	
11 37	2,0	124	180—190	—	
11 40	3,0	126	180—190	—	
11 45	3,0	—	—	—	

Zeit.	Menge des injicirten Hyosc. hydrochlor. in Mgr.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Respiration in d. Min.	Bemerkungen.
11 55	—	128	156—170	90	
11 58	5,0	132	140—160	150	
12 0	10,0	138	160—170	220	Der Hund entleert Harn, dieser wird behufs weiterer Untersuchung in einer Schale aufgefangen.
12 5	10,0	140	150—160	280	Starke Dyspnoe.
12 12	15,0	142	130—150	298	
12 20	—	—	—	300	

12^a 25" wird der Hund losgebunden. Colossale Dyspnoe. Der Hund sitzt ruhig da, athmet wie ein Blasebalg. Zahl der Respiration über 300 in der Min. Um 4^a Nachmittags hat sich die Dyspnoe gelegt; der Hund liegt ruhig da, schläft aber nicht. Puls 100, Respir. 50.

Am nächsten Tage Puls und Respiration, wie vor dem Versuche. Der Hund ist munter, frisst. Die Pupillen etwas weit.

Eine kleine Portion des aufgefangenen Harns etwa 15 Ccm. werden mit Bleieffig ausgefällt und mit Schwefelwasserstoff entbleit. Das wasserklare Filtrat wird zur Entfernung überflüssigen Schwefelwasserstoffes auf dem Bade erhitzt, bis es nicht mehr nach Schwefelwasserstoff riecht, sodann mit kohlenfaurem Natron neutralisirt und etwa der 15. Theil davon einem Frosche mit stillstehendem Muscarinherzen in den Schenkel subcutan injicirt, worauf das Herz sehr bald ganz normal zu schlagen anfängt. Der Rest der gereinigten Harnflüssigkeit wird nach Zusatz von noch etwas Soda mit Essigäther zwei Mal ausgeschüttelt. Der klar abgegoffene Aether mit Wasser gewaschen und der Aether

verdunstet, dabei reftiren kaum sichtbare Mengen einer farblosen Masse, welche in einigen Tropfen schwachen salzsauren Waffers gelöst und in gleicher Weise wie oben an einem Muskarinherzen versucht werden. Das Herz fängt nach 2 Min. normal zu schlagen an, während das Controllherz noch nach 25 Min. die Muscarinwirkung zeigt.

Versuch XIV.

Katze von 1200 Grm. wird tracheotomirt und die Canüle mit einer Marreyschen Lufttrommel in Verbindung gebracht. Die rechte Carotis ist mit dem Manometer verbunden. In der linken vena jugularis ist die Venen- canüle eingebunden.

Zeit.	Menge des injicirten Hyosc. hydrochlor. in Mgr.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Respiration. in d. Min.	Bemerkungen.
11 ^h 5"	0	148	100—110	120	
11 53	10,0	168	—	123	Die Arterien- canüle verstopft sich.
11 60	10,0	176	—	110	
12 10	40,0	172	—	80	
12 15	40,0	164	—	80	
12 25	40,0	144	—	82	
12 40	40,0	144	—	64	
12 50	40,0	151	—	62	
12 55	40,0	132	—	50	
1 5	40,0	112	—	50	Es treten Krämpfe auf.
1 15	40,0	112	80—100	46	Die Arterien- canüle wird gereinigt.

Die Katze wird abgebunden und in Freiheit gesetzt, die Krämpfe hören bald auf. Das Thier lebt noch 2 Tage nach dem Verfuhe, wird dann getödtet.

Die Section zeigt keine pathologischen Veränderungen der inneren Organe.

Versuch XV.

Katze von 1250 Grm. tracheotomirt. In der linken Carotis die Arterien- canüle in der rechten vena jugularis die Venen- canüle. Beide Vagi freigelegt.

Zeit.	Menge des injicirten Hyosc. hydrochlor. in Mgr.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Respiration. in d. Min.	Bemerkungen.
10 ^h 55"	0	230	140—150	60	
11 20	40,0	240	160—170	68	Bei Reizung der Vagi kein Absinken d. Blutdruckes.
11 50	40,0	272	160—170	80	
11 65	40,0	260	130—140	—	
12 5	40,0	240	140—142	72	
12 15	40,0	208	140—142	76	
12 45	40,0	240	150—160	—	
1 7	40,0	220	—	68	Die Arterien- canüle durch Gerinnsel verstopft.
1 25	40,0	240	—	72	
1 40	40,0	230	150—160	76	Die Canüle ist wieder in Stand gesetzt.
2 5	40,0	260	150—160	—	Es treten hin und wieder Krämpfe auf.
2 30	40,0	230	150—160	76	
2 35	40,0	220	150—160	76	
2 45	40,0	230	160—170	75	Starke klonische Krämpfe.
2 55	40,0	232	150—160	—	
3 5	40,0	230	150—160	76	

Die Katze wird losgebunden. Nach einer Stunde hören die Krämpfe auf. Die Katze wird getötet. Die Section zeigt keinerlei pathologische Veränderungen der inneren Organe.

Versuch XVI.

Hund von 7300 Grm. tracheotomirt. Die linke Carotis steht mit dem Manometer in Verbindung. Die Venencanüle in die rechte vena jugular. eingebunden.

Zeit.	Menge des injicirten Hyosc. hydrochlor. in Mgr.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Respiration. in d. Min.	Bemerkungen.
11 ^h 5"	0	180	140—160	108	
11 30	20,0	240	180—200	118	Der Hund wird sehr unruhig.
11 45	20,0	244	140—160	—	Nach der Injection Erbrechen, welches bald aufhört.
12 5	20,0	200	180—200	200	
12 30	—	188	180—200	300	Dyspnoe.
	Physo- stig- min in Mgr.				Von jetzt ab wird Physo- stigmin injicirt.
12 35	20,0	140	220	30	
12 40	—	120	220	30	
12 45	—	120	—	—	
12 50	20,0	112	210	20	
1 2	20,0	124	160	24	Krampfhaftes Zuckungen.
1 5	20,0	120	80	22	Hund ganz steif.
1 10	20,0	64	—	—	Darmbewegungen hörbar. Erbrechen.
1 15	—	—	—	—	Starke Physostigmin- krämpfe.
1 25	—	—	150	—	

Versuch XVII.

Hund von 770 Grm. Puls 160. Resp. 36. 9^h 32". Injection von 2 Ctgr. Pilocarpin. — 9^h 35". Erbrechen schaumiger Massen. Speichelfluss zäher Massen. Durchfall. Dyspnoe. Thräenträufeln. Puls 64.

9^h 37". Injection von 5 Mgr. Hyoscin. Alle Erscheinungen schwinden binnen wenigen Minuten. — 9^h 45". Der Hund ist wieder ganz gesund.

Versuch XVIII.

Junger Hund von 770 Grm. Puls 200. Respiration 38 in der Minute. Um 9^h 40". Injection von 50 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. Der Hund legt sich bald darauf hin wobei das Stehen ihm Mühe macht, indem er immer wieder in den Hinterbeinen zusammenfällt.

9^h 45". Puls 190, Respiration 40. Die Stimme wird heifer.

10^h. Der Hund kann nicht mehr stehen, sondern sinkt immer wieder zusammen.

10^h 12". Injection von 10 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. Puls 204. Respiration 33.

Am Nachmittage liegt der Hund ruhig auf der Stelle. Großer Durst. In der Narcoſe blieb er bis zum Anbruch der Nacht liegen; Puls wie zu Anfang, etwas schwächer. Respiration normal. Tod in der Nacht. Section am andern Morgen. Nirgends anatomische Veränderungen.

In der Blase 20—25 Ccm. gelber klarer Harn, welcher ebenso behandelt wird, wie im Versuch XIII. Der Aether in einer Glaschale verdunstet, hinterließ eine geringe Menge einer farblosen Masse. Diese wird in 4 Tropfen salzsauren

Wassers gelöst, wovon 3 Tropfen in das Auge einer Katze gebracht, deutlich 6 Stunden dauernde Mydriasis hervorbrachte.

Der letzte Tropfen auf ein Muscarinherz gebracht, brachte das Herz binnen wenigen Minuten zum Schlagen.

Versuch XIX.

Katze von 860 Grm. wird tracheotomirt, eine Canüle in die Vene eingebunden, und dann curarisiert. Künstliche Respiration. Sodann wird durch einen in der linea alba geführten Schnitt ein größerer Theil des Darmes freigelegt und das Thier in den mit feuchten Dämpfen angefüllten Wärmekasten gebracht, durch dessen Glasdeckel der Darm beobachtet werden kann, er bewegt sich, wie ein normaler Darm in uneröffnetem Thiere. Jetzt wird etwas Muscarin, welches zu diesem Behufe aus frischen Fliegenpilzen dargestellt, und von dem umgekehrt wirkenden atropinartigen Alkaloid befreit worden war, in die Vene injicirt, worauf der Darm sich lebhaft zu contrahiren beginnt. Sodann wurden 5 Mgr. Hyoscin. hydrochl. in derselben Weise injicirt und dadurch die Bewegung des Darmes auf das Normale zurückgeführt. Eine zweite Injection von weiteren 10 Mgr. änderte an der Erscheinung nichts mehr, sondern der Darm contrahirte sich wie am Anfang.

Sodann werden auf gleiche Weise 5 Mgr. Phyostigmin injicirt, worauf die Darmbewegungen fast unmittelbar wieder an Intensität zunehmen und krampfhaft werden. Durch Injection weiterer 10 Mgr. Phyostigmin nimmt die Darmbewegung noch mehr zu.

Versuch XX.

Ein großer Hund wird tracheotomirt, die Vene freigelegt, eine Venen-Canüle eingebunden. Darauf wird der

Schädel trepanirt, die regio cruciata freigelegt und die Dura geschlitzt.

Reizung der regio cruciata mit dem faradischen Strom bei Spiralenabstand von 85 bewirkt allgemeine epileptische Krämpfe von $2\frac{1}{2}$ Min. Dauer. Nach dem Anfall Erbrechen.

11^h 45". Injection von 0,1 Hyoscin. hydrochlor.

11^h 49". Reizung der regio cruciata beim selben Spiralenabstande. Allgemeine epileptische Krämpfe von 2 Min. Dauer.

11^h 59". Injection von 0,1 Hyoscin. hydrochlor.

12^h 4". Reizung der regio cruciata beim vorigen Spiralenabstande. Krämpfe von derselben Stärke wie vorher. Dauer 2 Minuten.

12^h 15". Injection von 0,1 Hyoscin. hydrochlor.

12^h 20". Beim Spiralenabstand von 170 keine Krämpfe. Beim Spiralenabstand von 134 kein Anfall. Beim Spiralenabstand von 85 Anfall wie vorher.

Versuch XXI.

Kleines Kaninchen. Subcutane Injection von 60 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. Bald nach der Injection Pupillenerweiterung, sonst keine pathologischen Veränderungen. Das Thier wurde eine Woche beobachtet, es war ebenso munter, wie vor der Injection, fraß gut und konnte nachher zu anderen Versuchen gebraucht werden.

Versuch XXII.

Kleines Kaninchen. Subcutane Injection von 200 Mgr. Hyoscin. hydrochlor. brachte außer Pupillenerweiterung keine Veränderungen am Thiere hervor. Das Thier wurde 1 Woche lang beobachtet.

Versuch XXIII.

Großer Hund, etwa 30 Kgr, ruhig an der Kette liegend.

Zeit.	Menge des injicirten Hyosc. hydrochlor. in Mgr.	Puls in der Minute.	Bemerkungen.
12 ^h 0"	0	102	
12 10	0	103	
12 20	0	103	
12 30	0	102	
12 35	40,0	--	
12 36	—	110	
12 37	—	120	Puls sehr kräftig.
12 38	—	130	
12 40	—	135	
12 45	—	140	Das Thier wird sehr unruhig. Pupillen werden sehr weit, der Mund trocken.
12 50	—	148	
12 55	—	150	
1 0	—	148	Stuhlentleerung und heftiges Erbrechen.
2 0	—	136	Das Thier hat sich beruhigt und liegt wie ein normaler Hund ohne zu schlafen.
3 0	—	117	Stärkste Mydriasis.
4 0	—	103	
4 10	—	106	
4 30	—	95	Puls kräftig, von Zeit zu Zeit aussetzend.

4^h 31" Subcutaninjection von 2 Mgr. Atropin.

Zeit	Puls in der Minute.	Bemerkungen.
4 ^h 35"	148	
4 40	150	
4 58	148	
5 0	148	
5 30	140	
7 0	140	Puls sehr schwach, schwer zu zählen.

Versuch XXIV.

Katze von 1740 Grm. Carotis mit dem Manometer in Verbindung, in der Jugularis Venencanüle.

Zeit.	Menge des injicirten Hyosc. hydrochlor. in Mgr.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Bemerkungen.
11 ^h 15"	0	160	110	Vaguserregbarkeit normal.
11 40	10,0	164	110	Erregbarkeit des Vagus geschwunden.
11 55	—	169	115	Von jetzt ab wird Atropin injicirt.
	Atropin sulfuric. in Mgr.			
12 0	2	200	120—130	
12 5	—	200	110—120	
12 15	—	208	110	
12 20	8	—	137	
12 25	—	—	60	Bald darauf sinkt der Blutdruck auf 0 und das Thier stirbt.

Versuch XXV.

Je zwei Fröschen werden zu $\frac{1}{2}$, 1, 3, 5, 20, 40 und 60 Mgr, Hyoscin. hydrochlor. in die Schenkel resp. Rückenhaut injicirt. Bei allen Fröschen wurde im Verlauf einer Woche weder eine Störung in den motorischen Functionen, noch in der Reflexerregbarkeit wahrgenommen. Tetanische Anfälle kamen auch nicht vor.

Die Frösche wiegen durchschnittlich 30—35 Grm.

Litteraturverzeichnis.

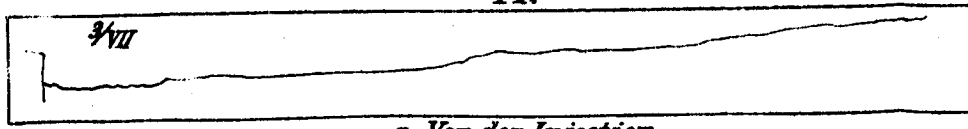
1. A. Ladenburg. Die natürlich vorkommenden mydriatisch wirkenden Alkaloide. J. Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 206.
2. Edleffen u. Illing. Ueber die therapeutische Verwendung des Hyoscin's. Med.-Centralbl. XIX, p. 23. Bd. 1881.
3. R. Gnauck. Ueber Hyoscin. Med.-Centralbl. 45, p. 801. 1881.
4. R. Gnauck. Anwendung des Hyoscin's bei Geisteskrankheiten. Charité-Annalen VII, p. 498. 1882.
5. E. Emmert. Anwendung des Hyoscin's in der Augenheilkunde. Arch. f. Augenheilk. XL 2, p. 183. 1881.
6. Hirschberg. Anwendung des Hyoscin's in der Augenheilkunde. Centr.-Bl. f. pract. Augenheilk. V. Jahrg. 191. Juni 1881.
7. R. Kobert. Ueber Hyoscyamin und Hyoscin nach neuen Untersuchungen. Schmidt's Jahrbücher der gesammten Medicin 1883. Bd. 200, pag. 18.
8. R. Clauffen. Die Wirkung des Hyoscinum hydrojodicum und hydrobromicum im Vergleiche mit denen des Atropin und Extr. hyoscyam. Inaug.-Dissertation. Kiel 1883.
9. H. C. Wood. Hyoscine.-Its Physiological and Therapeutic Action. Therapeutic Gazette. Jan. 15, 1885. pag. 1.
10. Francis L. u. John R. Haynes. Hyoscin als Narcoticum Therapeutic. Gazette 15. Sept. 1886 p. 594.
11. P. S. Root. Note über das bromwasserstoffsaure Hyoscin. Therapeutic Gazette 15. Sept. 1886, p. 599.

Thefen.

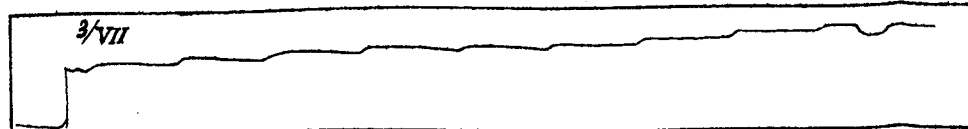
1. Hyoscin ist das beste Sedativum und Hypnoticum bei aufgeregten und tobsüchtigen Geisteskranken.
 2. Bei Salivationen ist das Hyoscin dem Atropin vorzuziehen.
 3. Das Cannabinon verdient bei Melancholikern angewandt zu werden.
 4. Die pathologisch-anatomische Grundlage der postfebrilen Psychofen ist eine parenchymatöse Degeneration des Gehirns.
 5. Die Trennung der Irrenheil- von Irrenpflegeanstalten ist sowohl theoretisch wie practisch falsch.
 6. Jede Hysterie birgt die Gefahr einer psychischen Degeneration in sich.
 7. Bei Infectionskrankheiten sollte ein periodischer Krankenzimmerwechsel nicht unterlassen werden.
-

Tafel I.

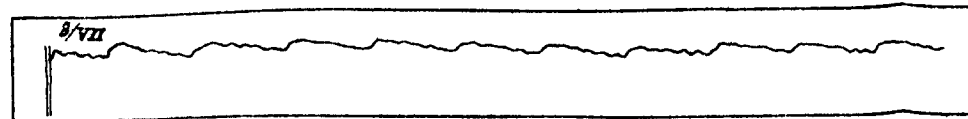
A.



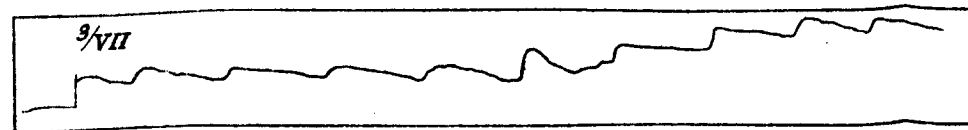
a. Vor der Injection.



b. 10 Min. nach der Injection.

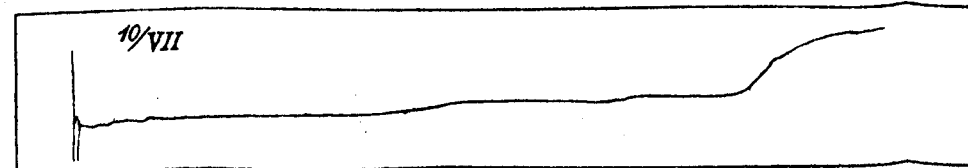


c. 20 Min. nach der Injection.



d. 40 Min. nach der Injection.

B



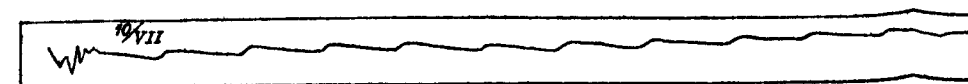
a. Vor der Injection.



b. 10 Min. nach der Injection.

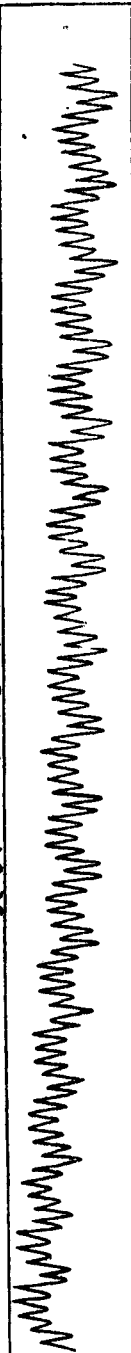


c. 15 Min. nach der Injection.

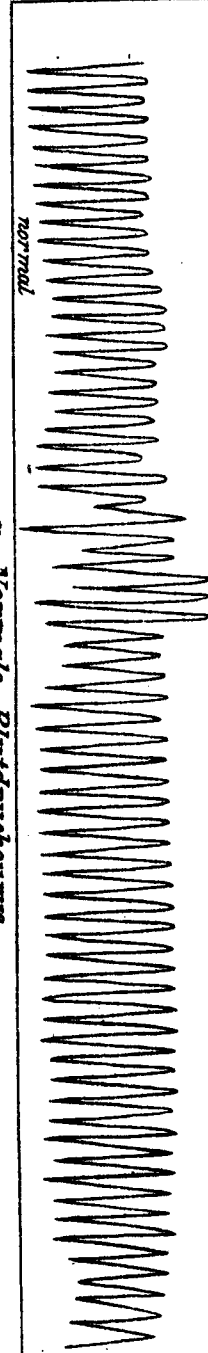


d. 30 Min. nach der Injection.

b. Nach der Injection v. 40 Mgr.

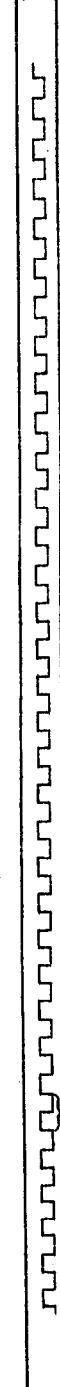


a. Normale Blutdruckcurve.

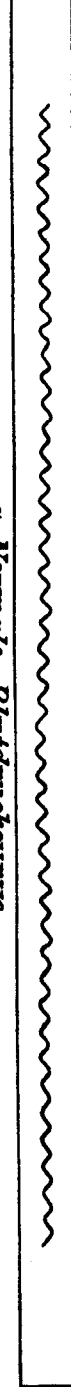


B. Versuch XVI.

b. Nach der Injection von 600 Mgr.



a. Normale Blutdruckcurve.



Tafel II A. Versuch XV.